

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Candpress 8 mg töflur  
Candpress 16 mg töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 8 mg af candesartancilexetili.  
Hver tafla inniheldur 16 mg af candesartancilexetili.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 8 mg tafla inniheldur 129,80 mg af mjólkursykurseinhýdrati.  
Hver 16 mg tafla inniheldur 121,80 mg af mjólkursykurseinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Tafla.

Candpress 8 mg eru hvítar tvíkúptar töflur, 8 x 3 mm, með deiliskoru og merktar C8 á sömu hlið.  
Candpress 16 mg eru hvítar tvíkúptar töflur, 8 x 3 mm, með deiliskoru og merktar C16 á sömu hlið.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Candpress er ætlað til:

- meðferðar á frumkomnum háþrýstingi (primary hypertension) hjá fullorðnum.
- meðferðar á háþrýstingi hjá börnum og unglungum 6 til <18 ára.
- meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með hjartabilun og skerta slagbilsstarfsemi vinstri slegils (útfallsbrot vinstri slegils  $\leq 40\%$ ) þegar ACE-hemlar þolast ekki eða sem viðbótarmeðferð við ACE-hemla hjá sjúklingum með einkennabundna hjartabilun, þrátt fyrir hámarks meðferð, þegar saltvirk barkstera móttakara mótlyf þolast ekki (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar við háþrýstingi

Ráðlagður upphafsskammtur og venjulegur viðhaldsskammtur Candpress er 8 mg einu sinni á sólarhring. Blóðþrýstingslækkandi áhrifin eru að mestu leyti komin fram innan 4 vikna frá því að meðferð hefst. Hjá sumum sjúklingum má stækka skammtinn í 16 mg einu sinni á sólarhring ef ekki hefur náðst nægileg stjórn á blóðþrýstingnum og að hámarki í 32 mg einu sinni á sólarhring.

Aðlaga á meðferð til samræmis við blóðþrýstingssvörun.

Einnig má gefa Candpress samhliða öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Sýnt hefur verið fram á að viðbótarmeðferð með hýdróklórtíazíði samhliða mismunandi skömmtum af Candpress hefur viðbótar blóðþrýstingslækkandi áhrif.

*Aldraðir*

Ekki er nauðsynlegt að breyta upphafsskammti handa öldruðum sjúklingum.

*Sjúklingar með skert blóðrúmmál*

Íhuga skal 4 mg upphafsskammt handa sjúklingum sem eru í hættu á að fá lágþrýsting, eins og sjúklingar sem hugsanlega eru með skert blóðrúmmál (sjá kafla 4.4).

*Skert nýrnastarfsemi*

Upphafsskammturinn er 4 mg handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. sjúklingar í blóðskilun. Breyta á skammtinum í samræmi við svörun. Reynsla hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnabilun á lokastigi ( $Cl_{\text{kreatínín}} < 15 \text{ ml/mín.}$ ) er takmörkuð (sjá kafla 4.4).

*Skert lifrastarfsemi*

Ráðlagður upphafsskammtur handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi er 4 mg einu sinni á sólarhring. Breyta má skammtinum í samræmi við svörun. Notkun Candpress er frábending hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi og/eða gallteppu (sjá kafla 4.3 og 5.2).

*Sjúklingar af svörtum kynstofni*

Blóðþrýstingslækkandi áhrif candesartans eru minni hjá sjúklingum af svörtum kynstofni en öðrum. Þess vegna getur verið þörf á að stækka skammt Candpress oftar og nota önnur lyf samhliða til að ná stjórn á blóðþrýstingnum hjá sjúklingum af svörtum kynstofni heldur en hjá sjúklingum sem ekki eru af svörtum kynstofni (sjá kafla 5.1).

Börn

Börn og unglingar 6 til <18 ára:

Ráðlagður upphafsskammtur er 4 mg einu sinni á dag.

- Sjúklingar <50 kg: Hjá sjúklingum sem ekki næst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi, má auka skammtinn í að hámarki 8 mg einu sinni á dag.
- Sjúklingar  $\geq 50$  kg: Hjá sjúklingum sem ekki næst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi, má auka skammtinn í 8 mg einu sinni á dag og síðan í 16 mg einu sinni á dag ef þörf krefur (sjá kafla 5.1).

Skammtar stærri en 32 mg hafa ekki verið rannsakaðir hjá börnum.

Blóðþrýstingslækkandi áhrifin eru að mestu leyti komin fram innan 4 vikna frá því að meðferð hófst.

Hjá börnum sem hugsanlega eru með skert blóðrúmmál (t.d. börn sem eru á þvagræsilyfjum, einkum þau sem hafa skerta nýrnastarfsemi) skal hefja meðferð með candesartani undir nákvæmu lækneisefirliti og íhuga notkun lægri upphafsskammts en venjulega er notaður sem lýst er hér að framan (sjá kafla 4.4).

Candesartan hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með gauklasíunarhraða undir  $30 \text{ ml/mín./1,73m}^2$  (sjá kafla 4.4).

Börn af svörtum kynstofni

Blóðþrýstingslækkandi áhrif candesartans eru minni hjá sjúklingum af svörtum kynstofni en sjúklingum af öðrum kynstofnum (sjá kafla 5.1).

Börn yngri en 1 árs til <6 ára

- Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum á aldrinum 1 árs til <6 ára. Upplýsingar sem liggja fyrir koma fram í kafla 5.1, en ekki er hægt að gefa neinar ráðleggingar um skömmun.
- Ekki má gefa candesartan hjá börnum yngri en 1 árs (sjá kafla 4.3).

## Skammtar við hjartabilun

Venjulegur ráðlagður upphafsskammtur Candpress er 4 mg einu sinni á sólarhring.

Stækkun skammts í marksskammtinn 32 mg einu sinni á sólarhring (hámarksskammtur), eða stærsta skammt sem þolist, á að fara fram með því að tvöfalda skammtinn með að minnsta kosti 2 vikna millibili (sjá kafla 4.4). Mat sjúklinga með hjartabilun á að fela í sér reglulegt eftirlit með nýrnastarfsemi, þ.m.t. mælingar á kreatíníni í sermi og kalíum.

Nota má Candpress ásamt öðrum lyfjum til meðferðar við hjartabilun, þ.m.t. ACE-hemlum, beta-blokkum, þvagræsilyfjum og digitalis eða blöndu þessara lyfja. Candpress má gefa samhliða ACE-hemlum hjá sjúklingum með einkennabundna hjartabilun þrátt fyrir að þeir hafi fengið hámarks almenna meðferð gegn hjartabilun þegar saltvirk barkstera móttakara mótlyf þolist ekki. Samsetning með ACE-hemli, kalíumsparandi þvagræsilyfi og Candpress er ekki ráðlögð og skal einungis íhuga það eftir nákvæmt mat á hugsanlegum ávinningi og áhættu (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

### *Sérstakir sjúklingahópar*

Ekki er nauðsynlegt að breyta upphafsskammti handa öldruðum sjúklingum eða sjúklingum með skert blóðrúmmál, skerta nýrnastarfsemi eða vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi.

### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun candesartans hjá börnum á aldrinum frá fæðingu til 18 ára við meðferð hjartabilunar. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Candpress á að taka inn einu sinni á sólarhring með eða án matar. Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi candesartans.

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi og/eða gallteppa.-
- Börn yngri en 1 árs (sjá kafla 5.3).
- Ekki má nota Candpress samhliða lyfjum sem innihalda aliskíren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ( $GFR < 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ ) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (RAAS)

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Skert nýrnastarfsemi

Eins og við á um önnur lyf sem hamla renín-angiótensín-aldósteronkerfinu má búast við breytingum á nýrnastarfsemi hjá næmum sjúklingum sem fá meðferð með Candpress.

Þegar Candpress er notað handa sjúklingum með háþrýsting og skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum- og kreatínígildum í sermi. Reynsla hjá sjúklingum með mjög alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnabilun á lokastigi ( $Cl_{\text{kreatínín}} < 15 \text{ ml/mín.}$ ) er takmörkuð. Hjá þessum sjúklingum á að stækka skammt Candpress varlega undir nánu eftirliti með blóðþrýstingi.

Mat sjúklinga með hjartabilun á að fela í sér reglulegt eftirlit með nýrnastarfsemi, sérstaklega hjá öldruðum sjúklingum 75 ára eða eldri og sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Við stækkun skammts af Candpress er mælt með eftirliti með kreatíníni og kalíumi í sermi.

Sjúklingar með kreatínín í sermi  $> 265 \mu\text{mól/l}$  ( $> 3 \text{ mg/dl}$ ) tóku ekki þátt í klínískum rannsóknum á hjartabilun.

Börn, þ.m.t. börn með skerta nýrnastarfsemi

Candpress hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með gauklasíunarhraða minni en  $30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$  (sjá kafla 4.2).

Samhliðameðferð með ACE-hemli við hjartabilun

Hætta á aukaverkunum, einkum á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) getur aukist þegar Candpress er notað samhliða ACE-hemlum. Þreföld samsetning á ACE-hemlum, saltvirkum barkstera móttakara mótlyfjum og candesartan er ekki meðmælt. Notkun á þessari samsetningu skal vera undir eftirliti sérfræðings og skal vakta skammtastærðir reglulega með tilliti til nýrnastarfsemi, elektrólýta og blóðþrýstings.

Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Blóðskilun

Meðan á skilun stendur getur blóðþrýstingur verið sérstaklega viðkvæmur fyrir  $AT_1$ -viðtakablokkun vegna minnkaðs plasmarúmmáls og virkunar renín-angiótensín-aldósteronkerfisins.

Því ætti að stækka skammta Candpress varlega undir nánu eftirliti með blóðþrýstingi hjá sjúklingum sem undirgangast blóðskilun.

Nýrnaslagæðarþrengsli

Lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósteronkerfið, þ.m.t. angíótensín II viðtakablokkar (AIIIRA), geta aukið þvagefni í blóði og kreatínín í sermi hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli báðum megin eða hjá sjúklingum með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrengsli.

Nýrnaígræðsla

Takmörkuð klínísk reynsla liggur fyrir af notkun Candpress handa sjúklingum sem hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Lágþrýstingur

Lágþrýstingur getur komið fram við meðferð með Candpress hjá sjúklingum með hjartabilun.

Lágþrýstingur getur einnig komið fram hjá sjúklingum með háþrýsting og skert blóðrúmmál eins og þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfi. Gæta skal varúðar í upphafi meðferðar og leitast við að leiðrétta blóðþurrð.

Hjá börnum með hugsanlega skert blóðrúmmál (t.d. sjúklingar sem fá þvagræsilyf, sérstaklega þeir sem eru með skerta nýrnastarfsemi) skal hefja meðferð með Candpress undir ströngu læknisfræðilegu eftirliti og íhuga skal að nota lægri upphafsskammt (sjá kafla 4.2).

Svæfing og skurðaðgerðir

Lágþrýstingur getur komið fram meðan á svæfingu og skurðaðgerð stendur hjá sjúklingum sem fá meðferð með angíótensín II blokkum vegna hömlunar á renín-angíótensínkerfinu.

Örsjaldan getur lágþrýstingur orðið alvarlegur þannig að ástæða er til notkunar á vökva í bláæð og/eða æðapregjandi lyfjum.

Ósæðar- og míturlokubrenslisli (ofstækkunar hjartavöðvakvilli með teppu [obstructive hypertrophic cardiomyopathy])

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrenslisli sem skipta máli blóðafþræðilega eða hjá sjúklingum með ofstækkunar hjartavöðvakvilla með teppu.

Frumkomið aldósteronheilkenni

Yfirleitt svara sjúklingar með frumkomið aldósteronheilkenni ekki blóðþrýstingslækkandi meðferð með lyfjum sem verka með hömlun renín-angíótensín-aldósteronkerfisins. Því er ekki mælt með notkun Candpress hjá þessum sjúklingum.

Blóðkalíumhækkun

Samhliðanotkun Candpress og kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið kalíumgildi (t.d. heparín, co-trimoxazol, einnig þekkt sem trimetoprim/sulfametoxazol), getur valdið hækkun á kalíumgildum í sermi hjá sjúklingum með háþrýsting. Mæla skal kalíum eftir því sem við á.

Hjá sjúklingum með hjartabilun sem fá meðferð með Candpress, getur blóðkalíumhækkun komið fram. Mælt er með reglulegu eftirliti með kalíum í sermi. Samsetning með ACE-hemli, kalíumsparandi þvagræsilyfi (t.d. spironolactoni) og Candpress er ekki ráðlögð og skal einungis íhuga slíkt eftir nákvæmt mat á hugsanlegum ávinningi og áhættu.

Almennt

Hjá sjúklingum þar sem æðapan (vascular tone) og nýrnastarfsemi er aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósteronkerfisins (t.d. sjúklingar með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með talin nýrnaslagæðarþrenslisli), hefur meðferð með öðrum lyfjum, sem hafa áhrif á þetta kerfi, verið tengd bráðri blóðþrýstingslækkun, blóðnituraukningu, þvagþurrð eða mjög sjaldan bráðri nýrnabilun. Ekki er hægt að útiloka að angíótensín II viðtakablokkar geti hugsanlega valdið svipuðum áhrifum. Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf getur óhófleg lækkun blóðþrýstings hjá sjúklingum með hjartakvilla af völdum blóðþurrðar (ischaemic cardiopathy) eða æðasjúkdóms í heila vegna blóðþurrðar (ischaemic cerebrovascular disease) valdið hjartadrepni eða heilasláði.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif candesartans geta aukist vegna annarra lyfja með blóðþrýstingslækkandi eiginleika hvort sem þeim er ávísað til blóðþrýstingslækkunar eða við öðrum ábendingum.

Hjálparefni:Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa- galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Meðgangi

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II viðtakablokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem hyggja á barneignir skulu settir á blóðþrýstingslækkandi meðferð með lyfjum þar sem áhrif á meðgöngu eru þekkt, nema að áframhaldandi meðferð með angíótensín II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg.

Þegar þungun er staðfest skal stöðva meðferð með angíótensín II viðtakablokkum strax og hefja skal aðra meðferð ef við á (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Hjá stúlkum sem orðnar eru kynþroska skal meta reglulega möguleika á þungun. Veita skal viðeigandi upplýsingar/grípa til viðeigandi aðgerða til að hindra hættu á útsetningu á meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.6).

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Efnasambönd sem hafa verið rannsökuð í klínískum rannsóknum á lyfjahvörfum eru m.a. hýdróklórtiazid, warfarín, digoxín, getnaðarvarnarlyf til inntöku (þ.e. etínýlestradíól/levonorgestrel), glíbenclamíd, nifedipín og enalapríl. Engar klínískt mikilvægar lyfjahvarfa milliverkanir við þessi lyf hafa komið fram.

Samhliðanotkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppþótar, saltauppþótar sem inniheldur kalíum, eða annarra lyfja (t.d. heparín, co-trimoxazol, einnig þekkt sem trimetoprim/sulfametoxazol) geta hækkað kalíumgildi í sermi (sjá kafla 4.4). Mæla skal kalíum eftir því sem við á (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá afturkræfri hækkun á litíumþéttni í sermi og eiturverkunum við samhliðanotkun litíums og ACE-hemla. Svipuð áhrif geta komið fram vegna angíótensín II viðtakablokka. Notkun candesartans samhliða litíum er ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt er talið að nota þau samhliða er mælt með nánu eftirliti á litíumgildum í sermi.

Við samhliðanotkun angíótensín II viðtakablokka og bólgueyðandi gígtarlyfja sem ekki eru sterar (t.d. sértækra COX-2 hemla, asetýlsalicýlsýru (> 3 g/dag) og ósértækra bólgueyðandi gígtarlyfja [NSAIDs]) geta blóðþrýstingslækkandi áhrif dvínað.

Eins og við á um ACE-hemla, getur samhliðanotkun angíótensín II viðtakablokka og bólgueyðandi gígtarlyfja (NSAIDs) valdið aukinni hættu á versnandi nýrnastarfsemi, þ.m.t. hugsanlega bráðri nýrnabilun og hækkun á kalíumi í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem fyrir eru með lélega nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun samsetningarinnar, sérstaklega handa öldruðum. Sjúklingar eiga að fá ríkulegt af vökva og hafa skal í huga eftirlit með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega þaðan í frá.

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

#### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Notkun angíótensín II viðtakablokka er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angíótensín II viðtakablokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun eftir útsetningu fyrir ACE hemlum á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi; hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu.

Á meðan ekki liggja fyrir staðfestar faraldsfræðilegar upplýsingar um áhættuna fyrir angiótensín II viðtakablokka, er hugsanlegt að svipuð áhætta eigi við þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem hyggja á barneignir skulu settir á aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð með lyfjum þar sem áhrif á meðgöngu eru þekkt, nema að áframhaldandi meðferð með angiótensín II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Þegar þungun hefur verið staðfest skal stöðva meðferð með angiótensín II viðtakablokkum strax og hefja aðra meðferð ef við á.

Vitað er að útsetning fyrir angiótensín II viðtakablokkum á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu veldur fósturskaða hjá mönnum (skertri nýrnastarfsemi, legvatnspurrð, vanþroskun höfuðkúpu) og skaða hjá nýburum (nýrnabilun, lágþrýstingi, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3).

Ef útsetning fyrir angiótensín II viðtakablokkum á sér stað frá öðrum þriðjungi meðgöngu er mælt með ómskoðun á starfsemi nýrna og höfuðkúpu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem hafa tekið angiótensín II viðtakablokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Brjóstagjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Candpress meðan á brjóstagjöf stendur er notkun Candpress ekki ráðlögð og æskilegt er að skipt sé yfir á aðra meðferð þar sem þekking á öryggi lyfs er meiri, meðan á brjóstagjöf stendur, sérstaklega þegar um er að ræða nýbura eða fyrirbura.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif candesartans á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar skal hafa í huga að sundl eða þreyta getur komið fram meðan á meðferð með Candpress stendur.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Meðferð háþrýstings

Í klínískum samanburðarránsóknum voru aukaverkanir vægar og tímabundnar.

Heildartíðni aukaverkana virtist ekki tengjast skammti eða aldri.

Tíðnin þegar meðferð var hætt vegna aukaverkana var svipuð fyrir candesartancilexetil (3,1%) og lyfleysu (3,2%).

Í safngreiningu á upplýsingum úr klínískum rannsóknum á sjúklingum með háþrýsting var greint frá tíðni aukaverkana vegna candesartancilexetils sem var að minnsta kosti 1% hærrí en tíðni vegna lyfleysu. Samkvæmt þessari skilgreiningu voru algengustu aukaverkanirnar sundl/svimi, höfuðverkur og öndunarfærasýking.

Taflan fyrir neðan sýnir aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu.

Skilgreining á tíðni í töflum þessa kafla er eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Öndunarferasýking
Blóð og eitlar	Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð og kyrningahrap
Efnaskipti og næring	Koma örsjaldan fyrir	Blóðkalíumhækkun, blóðnatríumlækkun
Taugakerfi	Algengar	Sundl/svimi, höfuðverkur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Koma örsjaldan fyrir	Hósti
Meltingarfæri	Koma örsjaldan fyrir	Ógleði
	Ekki þekkt	Niðurgangur
Lifur og gall	Koma örsjaldan fyrir	Hækkun lifrarendsíma, óeðlileg lifrarstarfsemi eða lifrabólga
Húð og undirhúð	Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisbjúgur (angioedema), útbrot, ofsakláði, kláði
Stoðkerfi og stoðvefur	Koma örsjaldan fyrir	Bakverkur, liðverkur, vöðvaþrautir
Nýru og þvaggfæri	Koma örsjaldan fyrir	Skert nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun hjá næmum sjúklingum (sjá kafla 4.4)

#### Rannsóknaniðurstöður

Almennt séð hefur Candpress engin klínískt mikilvæg áhrif á venjubundnar rannsóknir.

Eins og á við um aðra hemla renín-angiótensín-aldósteronkerfisins, hefur sést minniháttar lækkun á blóðrauðagildum. Yfirleitt þarf ekki að gera neinar reglubundnar rannsóknir hjá sjúklingum sem fá Candpress. Hins vegar er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum í sermi og kreatíníngildum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

#### Börn

Fylgst var með öryggi candesartancilexetils hjá 255 börnum og unglíngum með háþrýsting á aldrinum 6 < 18 ára í 4 vikna klínískri rannsókn á verkun og í opinni rannsókn í 1 ár (sjá kafla 5.1). Í næstum því öllum líffæraflokkum var tíðni aukaverkana hjá börnum á bilinu algengar/sjaldgæfar. Þó eðli og alvarleiki aukaverkana séu svipuð og hjá fullorðnum (sjá hér að framan), er tíðni allra aukaverkana hærrí hjá börnum og unglíngum. Einkum:

- Höfuðverkur, sundl og sýkingar ofarlega í öndunarvegi eru „mjög algeng“ (þ.e.  $\geq 1/10$ ) hjá börnum en „algeng“ ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) hjá fullorðnum.
- Hósti er „mjög algengur“ (þ.e.  $\geq 1/10$ ) hjá börnum, en „kemur örsjaldan fyrir“ ( $< 1/10.000$ ) hjá fullorðnum.
- Útbrot eru „algeng“ (þ.e.  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) hjá börnum, en „koma örsjaldan fyrir“ ( $< 1/10.000$ ) hjá fullorðnum.
- Blóðkalíumhækkun, blóðnatríumlækkun og óeðlileg lifrarstarfsemi eru „sjaldgæf“ ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) hjá börnum, en „koma örsjaldan fyrir“ ( $< 1/10.000$ ) hjá fullorðnum.
- Skútasláttarglöp, nefkoksbólga, hiti eru „algeng“ hjá börnum (þ.e.  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og verkur í munn og koki „mjög algengur“ (þ.e.  $\geq 1/10$ ) hjá börnum, en ekki er greint frá slíku hjá fullorðnum. Þessar aukaverkanir eru hinsvegar skammvinnar og algengir barnasjúkdómar.

Í heildina er aukaverkanamynstur candesartancilexetis hjá börnum ekki marktækt frábrugðið aukaverkanamynstrinu hjá fullorðnum.

Meðferð hjartabilunar

Reynsla af aukaverkunum Candpress hjá fullorðnum sjúklingum með hjartabilun var í samræmi við lyfjafræðileg áhrif lyfsins og heilsufar sjúklinganna. Í klínísku rannsókninni CHARM, þar sem candesartancilexetil í skömmtum allt að 32 mg (n=3.803) var borið saman við lyfleysu (n=3.796) hætti 21,0% af hópnum sem fékk candesartancilexetil og 16,1% af hópnum sem fékk lyfleysu, meðferðinni vegna aukaverkana. Algengustu aukaverkanir sem komu fram voru blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og skert nýrnastarfsemi.

Þessar aukaverkanir voru algengari hjá sjúklingum eldri en 70 ára, sykursjúkum, eða sjúklingum sem fengu aðra samhliða meðferð sem hafði áhrif á renín-angiótensín-aldósteronkerfið, sérstaklega ACE hemla og/eða spironólacton.

Taflan fyrir neðan sýnir aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð og kyrningahrap
Efnaskipti og næring	Algengar	Blóðkalíumhækkun
	Koma örsjaldan fyrir	Blóðnatríumlækkun
Taugakerfi	Koma örsjaldan fyrir	Sundl/svimi, höfuðverkur
Æðar	Algengar	Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Koma örsjaldan fyrir	Hósti
Meltingarfæri	Koma örsjaldan fyrir	Ógleði
	Ekki þekkt	Niðurgangur
Lifur og gall	Koma örsjaldan fyrir	Hækkun lifrarensíma, óeðlileg lifrarstarfsemi eða lifrabólga
Húð og undirhúð	Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisbjúgur, útbrot, ofsakláði, kláði
Stoðkerfi og stoðvefur	Koma örsjaldan fyrir	Bakverkur, liðverkur, vöðvaþrautir
Nýru og þvaggfæri	Algengar	Skert nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun hjá næmum sjúklingum (sjá kafla 4.4)

Rannsóknaniðurstöður:

Hækkun kalíums og skert nýrnastarfsemi er algengt hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Candpress við hjartabilun. Mælt er með reglulegu eftirliti með gildum kreatíníns og kalíums í sermi (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Með hliðsjón af lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins má gera ráð fyrir að helstu einkennum ofskömmunar séu lágþrýstingur með einkennum og sundl. Í stökum tilkynningum um ofskömmun (allt að 672 mg af candesartancilexetili) náðu fullorðnir sjúklingar sér án eftirmála.

### Meðferð

Ef lágþrýstingur með einkennum kemur fram skal hefja meðferð í samræmi við einkenni og fylgjast með lífsmörkum. Koma á sjúklingi í útafliggjandi stöðu með fætur í upphækkaðri stöðu.

Ef það nægir ekki, skal auka plasmarúmmál með innrennslislyfi, t.d. jafnþrýstinni saltvatnslausn. Nota má adrenvirk lyf ef ofangreindar aðgerðir reynast ófullnægjandi.

Ekki er að hægt að fjarlægja candesartan með blóðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun:

Angiótensín II blokkar, óblandaðir, ATC flokkur: C09CA06.

#### Verkunarháttur

Angiótensín II er aðal æðavirka hormónið í renín-angiótensín-aldósteronkerfinu og á þátt í lífeðlismeinafræði háþrýstings, hjartabilunar og annarra hjarta- og æðasjúkdóma.

Það gegnir einnig hlutverki í sjúkdómsmyndun vefjaauka (hypertrophy) og skemmd marklíffæris (end organ). Helstu lífeðlisfræðileg áhrif angiótensín II, eins og æðasamdráttur, aldósteronörvun, stjórn blóðsalta- og vökvajafnvægis og örvun frumvaxtar, verða um viðtaka af tegund I (AT<sub>1</sub>).

#### Lyfhrif

Candesartancilexetil er forlyf ætlað til inntöku. Það umbreytist hratt í virka efnið, candesartan, vegna estervatnsrofs meðan á frásogi úr meltingarvegi stendur. Candesartan er angiótensín II viðtakablokki, sértækur fyrir AT<sub>1</sub> viðtaka, með sterka bindingu við og hægja losun frá viðtakanum. Það hefur enga virkni sem örvi.

Candesartan hemur ekki ACE, sem umbreytir angiótensín I í angiótensín II og brýtur niður bradykínín. Hvorki koma fram áhrif á ACE né mögnun bradykínína né „Substance P“.

Í klínískum samanburðar rannsóknum þar sem candesartan var borið saman við ACE-hemla, var tíðni hósta lægri hjá sjúklingum sem fengu candesartancilexetil.

Candesartan binst hvorki við né blokkar aðra hormónaviðtaka eða jónagöng sem vitað er að eru mikilvæg í stjórnun á hjarta- og æðakerfi.

Blokkun angiótensín II (AT<sub>1</sub>) viðtaka leiðir til skammtaháðrar aukningar á reníngildum í plasma, aukningar á gildum angiótensíns I og angiótensíns II og minnkunar á þéttni aldósterons í plasma.

Verkun og öryggiHáþrýstingur

Við háþrýsting veldur candesartan skammtaháðri, langvarandi lækkun á slagæðablóðþrýstingi. Blóðþrýstingslækkandi verkun er vegna minnkunar á altæku útæðaviðnámi, án þess að hjartsláttartíðnin aukist samsvarandi (reflex increase).

Ekkert bendir til alvarlegs eða óeðlilega mikils lágþrýstings eftir fyrsta skammt eða versunar þegar meðferð er hætt.

Eftir gjöf staks skammts af candesartancilexetili hefst blóðþrýstingslækkandi verkun venjulega innan 2 klst. Við áframhaldandi meðferð næst venjulega hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun, fyrir hvaða skammta sem er, innan fjögurra vikna og helst hún við langtíma meðferð.

Samkvæmt safngreiningu voru viðbótaráhrif vegna stækkunar skammts úr 16 mg í 32 mg einu sinni daglega að meðaltali lítil. Að teknu tilliti til breytileika milli einstaklinga má búast við meiri en meðaltals áhrifum hjá sumum sjúklingum. Candesartancilexetil einu sinni á sólarhring veitir áhrifaríka og jafna blóðþrýstingslækkun í 24 klst. og er lítil munur á hámarks- og lágmarksverkun yfir skammtabilið. Blóðþrýstingslækkandi áhrif og þol candesartans og losartans voru borin saman í tveimur tvíblindum rannsóknum með slembivali á alls 1.268 sjúklingum með vægan til í meðallagi alvarlegan háþrýsting. Lágmarks blóðþrýstingslækkunin (trough blood pressure reduction) (slagbils-/þanbils-) var 13,1/10,5 mmHg með candesartancilexetili 32 mg einu sinni á sólarhring og 10,0/8,7 mmHg með losartankalíum 100 mg einu sinni á sólarhring (munur á blóðþrýstingslækkun 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Þegar candesartancilexetil er notað ásamt hýdróklórtíazíði eru blóðþrýstingslækkandi áhrifin samleggjandi. Enn frekari blóðþrýstingslækkandi áhrif koma einnig fram þegar candesartancilexetil er notað samhliða amlóðípíni eða felóðípíni.

Lyf sem blokkar renín-angiótensín-aldósteronkerfið hafa vægari blóðþrýstingslækkandi áhrif hjá sjúklingum af svörtum kynstofni (venjulega þýði með lág renínildi) heldur en hjá sjúklingum sem ekki eru af svörtum kynstofni. Þetta á einnig við um candesartan. Í opinni klínískri rannsókn hjá 5.156 sjúklingum með þanbilsháþrýsting, var blóðþrýstingslækkunin meðan á candesartan meðferð stóð marktækt minni hjá sjúklingum af svörtum kynstofni en sjúklingum sem ekki eru af svörtum kynstofni (14,4/10,3 mmHg á móti 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Candesartan eykur blóðflæði um nýru og hefur ýmist engin áhrif á eða eykur gauklasíunarhraða en viðnám nýrnaæða og síunarhlutfall minnkar. Í klínískri rannsókn sem stóð í 3 mánuði hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af tegund 2 ásamt öralsbímíníu dró blóðþrýstingslækkandi meðferð með candesartancilexetili úr útskilnaði albúmíns í þvag (albúmín/kreatínín hlutfall, meðaltal 30%, 95% öryggismörk 15-42%). Sem stendur liggja engar upplýsingar fyrir um áhrif candesartans á framgang nýrnakvilla af völdum sykursýki.

Áhrif candesartancilexetils 8-16 mg (12 mg skammtur að meðaltali) einu sinni á sólarhring á sjúkdómsástand og dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma voru metin í slembaðri, klínískri rannsókn hjá 4.937 öldruðum sjúklingum (á aldrinum 70-89 ára; 21% 80 ára og eldri) með vægan til í meðallagi alvarlegan háþrýsting sem fylgt var eftir í að meðaltali 3,7 ár (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Sjúklingarnir fengu candesartancilexetil eða lyfleysu ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi meðferðum sem bætt var við eftir þörfum. Hjá candesartan hópnum lækkaði blóðþrýstingurinn úr 166/90 í 145/80 mmHg og úr 167/90 í 149/82 mmHg hjá samanburðarhópnum. Ekki var tölfræðilega marktækur munur á helstu endapunktunum, alvarlegum hjarta- og æðaatvikum (dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma, heillaslagi sem leiddi ekki til dauða og hjartadrepis sem leiddi ekki til dauða). Fram komu 26,7 atvik á hver 1.000 sjúklingaár í candesartanhópnum á móti 30,0 atvikum á hver 1.000 sjúklingaár hjá samanburðarhópnum (hlutfallsleg áhætta 0,89, 95% CI 0,75 til 1,06,  $p = 0,19$ ).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (RAAS)

Í tveimur stórum slembiröðuðum samburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsókuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka. Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilaslag var algengara hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

### Háþrýstingur hjá börnum

Blóðþrýstingslækkandi áhrif candesartans voru metin hjá börnum með háþrýsting á aldrinum 1 til <6 ára og 6 til <17 ára í tveimur slembuðum, tvíblindum, fjölsetra, 4 vikna rannsóknum með mismunandi skömmtum.

Hjá börnum á aldrinum 1 til <6 ára var 93 sjúklingum, en 74% þeirra voru með nýrnasjúkdóm, slembiraðað til að fá skammt af candesartancilexetil mixtúru 0,05, 0,20 eða 0,40 mg/kg einu sinni á dag. Aðalaðferð við greiningu var halli á breytingu slagbilsþrýstings (SBP) sem fall af skammti. SBP og þanbilsþrýstingur (DBP) lækkuðu um 6,0/5,2 til 12,0/11,1 mmHg frá grunnildi við skammtana þrjá af candesartancilexetili. Þar sem ekki var neinn lyfleysuhópur er hins vegar raunveruleg stærðargráða áhrifanna á blóðþrýsting óljós sem gerir raunverulegt mat á hlutfalli ávinnings-áhættu erfitt hjá þessum aldurshópi.

Hjá börnum á aldrinum 6 til <17 ára var 240 sjúklingum slembiraðað til að fá annað hvort lyfleysu eða lágan, meðalstóran eða stóran skammt af candesartancilexetili í hlutfallinu 1:2:2:2. Börn sem voru <50 kg fengu skammta sem voru 2, 8, eða 16 mg af candesartancilexetili einu sinni á dag. Börn sem voru >50 kg fengu skammta sem voru 4, 16 eða 32 mg af candesartancilexetili einu sinni á dag. Candesartan í samanteknum skömmtum lækkaði SiSBP um 10,2 mmHg (P<0,0001) og SiDBP (P=0,0029) um 6,6 mmHg, frá grunnildi. Í lyfleysuhópnum kom einnig fram lækkun, 3,7 mmHg á SiSBP (p=0,0074) og 1,80 mmHg fyrir SiDBP (P=0,0992), frá grunnildi. Þrátt fyrir mikil áhrif lyfleysu voru áhrif allra skammtastærða af candesartani (og samantekinna skammta) marktækt meiri en lyfleysu. Hámarkssvörin í blóðþrýstingslækkun hjá börnum undir og yfir 50 kg fékkst við annars vegar 8 mg og hins vegar 16 mg skammta og jöfnuðust út eftir það.

Af þeim sem tóku þátt voru 47% af svörtum kynstofni og 29% voru stúlkur; aldur var að meðaltali +/- staðalfrávik 12,9+/- 2,6 ár. Hjá börnum á aldrinum 6 til <17 ára kom fram tilhneiging til minni áhrifa á blóðþrýsting hjá börnum af svörtum kynstofni en börnum sem voru ekki af svörtum kynstofni.

### Hjartabilun

Meðferð með candesartancilexetili dregur úr dauðsföllum, innlögnum á sjúkrahús vegna hjartabilunar og bætir einkenni hjá sjúklingum með skerta slagbilsstarfsemi vinstri slegils, eins og sýnt hefur verið fram á í klínísku rannsókninni CHARM (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity programme).

Þessi tvíblinda, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með langvinna hjartabilun af NYHA flokki II til IV samanstóð af þremur aðskildum rannsóknum: CHARM-Alternative (n=2.028) hjá sjúklingum með LVEF≤ 40% sem ekki fengu meðferð með ACE-hemli vegna óþols (aðallega vegna hósta, 72%), CHARM-Added (n=2.548) hjá sjúklingum með LVEF≤ 40% sem fengu meðferð með ACE-hemli og CHARM-Preserved (n=3.023) hjá sjúklingum með LVEF> 40%. Sjúklingum á ákjósanlegri meðferð við langvinnri hjartabilun í upphafi rannsóknar var með slembivali gefið annað hvort lyfleysa eða candesartancilexetil (skammtar auknir smám saman frá 4 mg eða 8 mg einu sinni á sólarhring í 32 mg einu sinni á sólarhring eða að stærsta skammti sem þoldist, meðalskammtur 24 mg) og þeim síðan fylgt eftir í að miðgildi 37,7 mánuði. Eftir 6 mánaða meðferð tóku 63% sjúklinganna, sem enn fengu candesartancilexetil (89%), markskammtinn 32 mg.

Í CHARM-Alternative var samsetti endapunkturinn, þ.e. annaðhvort dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms eða fyrsta sjúkrahúsinnlögn vegna langvinnrar hjartabilunar, umtalsvert lægri fyrir candesartan í samanburði við lyfleysu, áhættuhlutfall (HR) 0,77 (95% CI: 0,67 til 0,89, p< 0,001). Þetta samsvarar að hlutfallsleg áhætta minnki um 23%. Hjá 33,0% sjúklinga (95% CI: 30,1 til 36,0) sem fengu candesartan og 40,0% sjúklinga (95% CI: 37,0 til 43,1) sem fengu lyfleysu kom þessi endapunktur fram, algildur munur 7,0% (95% CI: 11,2 til 2,8).

Fjórátan sjúklingar þurftu meðferð þann tíma sem rannsóknin stóð til að koma í veg fyrir að einn sjúklingur myndi deyja af völdum hjarta- og æðasjúkdóms eða þarfnast sjúkrahúsinnlagnar til meðferðar á hjartabilun.

Samsettur endapunktur vegna dauðsfalla af öllum ástæðum eða fyrstu sjúkrahúsinnlagnar vegna langvinnrar hjartabilunar var einnig umtalsvert lægri fyrir candesartan, áhættuhlutfall 0,80 (95% CI: 0,70 til 0,92, p=0,001). Hjá 36,6% sjúklinga (95% CI: 33,7 til 39,7) sem fengu candesartan og 42,7% sjúklinga (95% CI: 39,6 til 45,8) sem fengu lyfleysu kom þessi endapunktur fram, algildur munur 6,0% (95% CI: 10,3 til 1,8). Báðir hlutar þessa samsettu endapunkta, þ.e. dauðsfall og sjúkdómsástand (sjúkrahúsinnlögn vegna langvinnrar hjartabilunar), áttu þátt í hagstæðum áhrifum candesartans. Meðferð með candesartancilexetili skilaði bættri NYHA flokkun (p=0,008).

Í CHARM-Added var samsetti endapunkturinn, þ.e. annaðhvort dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms eða fyrsta sjúkrahúsinnlögn vegna langvinnrar hjartabilunar, umtalsvert lægri fyrir candesartan í samanburði við lyfleysu, áhættuhlutfall 0,85 (95% CI: 0,75 til 0,96, p=0,011). Þetta samsvarar að hlutfallsleg áhætta minnki um 15%. Hjá 37,9% sjúklinga (95% CI: 35,2 til 40,6) sem fengu candesartan og 42,3% sjúklinga (95% CI: 39,6 til 45,1) sem fengu lyfleysu kom þessi endapunktur fram, algildur munur 4,4% (95% CI: 8,2 til 0,6). Tuttugu og þrjár sjúklingar þurftu meðferð þann tíma sem rannsóknin stóð til að koma í veg fyrir að einn sjúklingur myndi deyja af völdum hjarta- og æðasjúkdóms eða þarfnast sjúkrahúsinnlagnar til meðferðar á hjartabilun.

Samsettur endapunktur vegna dauðsfalla af öllum ástæðum eða fyrstu sjúkrahúsinnlagnar vegna langvinnrar hjartabilunar var einnig umtalsvert lægri fyrir candesartan, áhættuhlutfall 0,87 (95% CI: 0,78 til 0,98, p=0,021). Hjá 42,2% sjúklinga (95% CI: 39,5 til 45,0) sem fengu candesartan og 46,1% sjúklinga (95% CI: 43,4 til 48,9) sem fengu lyfleysu kom þessi endapunktur fram, algildur munur 3,9% (95% CI: 7,8 til 0,1). Báðir hlutar þessa samsettu endapunkta, þ.e. dauðsfall og sjúkdómsástand (sjúkrahúsinnlögn vegna langvinnrar hjartabilunar), áttu þátt í hagstæðum áhrifum candesartans. Meðferð með candesartancilexetili skilaði bættri NYHA flokkun (p=0,020).

Í CHARM-Preserved náðist enginn marktækur munur á samsettum endapunkti, þ.e. dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóms eða fyrstu sjúkrahúsinnlagnar vegna langvinnrar hjartabilunar, áhættuhlutfall 0,89 (95% CI: 0,77 til 1,03, p=0,118).

Ekki kom í ljós tölfraðilega marktækur munur þegar dauðsföll af öllum orsökum voru metin sitt í hvoru lagi í þessum þremur CHARM rannsóknum. Hins vegar voru dauðsföll af öllum orsökum einnig metin í sameinuðum sjúklingahópum, CHARM-Alternative og CHARM-Added,

áhættuhlutfall 0,88 (95%CI: 0,79 til 0,98,  $p=0,018$ ) og allra þriggja rannsóknanna, áhættuhlutfall 0,91 (95%CI: 0,83 til 1,00,  $p=0,055$ ).

Gagnleg áhrif candesartan voru eins og við var að búast óháð aldri, kyni og annarri samhliða lyfjameðferð.

Candesartan var einnig áhrifaríkt hjá sjúklingum sem notuðu bæði beta-blokka og ACE-hemla á sama tíma, og árangur náðist hvort sem sjúklingarnir fengu ACE-hemla í markskammtinum samkvæmt meðferðarleiðbeiningum eða ekki.

Hjá sjúklingum með langvinna hjartabilun og skerta slagbilsstarfsemi vinstri slegils (útfallsbrot vinstri slegils,  $LVEF \leq 40\%$ ), dró candesartan úr altæku æðaviðnámi og fleygþrýstingi í lungnaháræðum (pulmonary capillary wedge pressure), jók virkni reníns í plasma, jók angiotensín II þéttni og dró úr gildum aldósterons.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog og dreifing

Eftir inntöku umbreytist candesartancilexetil í virka efnið candesartan.

Nýting candesartans er u.þ.b. 40% eftir inntöku á candesartancilexetili í lausn.

Hlutfallslegt aðgengi (relative bioavailability) lyfsins úr töflum samanborið við aðgengi lyfsins úr þessari lausn er um 34% með mjög litlum frávikum. Því má gera ráð fyrir að nýting (estimated absolute bioavailability) taflanna sé um 14%.

Meðalhámarksþéttni í sermi ( $C_{max}$ ) næst 3-4 klst. eftir inntöku töflu.

Þéttni candesartans í sermi eykst línulega með stækkandi skömmtum á lækningalegu skammtabili. Ekki hefur greinst neinn munur á lyfjahvörfum candesartans eftir kyni.

Flatarmál undir sermiþéttni-tíma ferli (AUC) fyrir candesartan breytist ekki marktækt vegna fæðu.

Candesartan er í miklum mæli bundið plasmapróteinum (meira en 99%).

Dreifingarrúmmál candesartans er 0,1 l/kg.

Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi candesartans.

### Umbrot og brotthvarf

Brotthvarf candesartans verður einkum á óbreyttu formi í þvagi og galli og einungis að litlu leyti fjarlægt með umbrotum í lifur (CYP2C9). Fyrirliggjandi rannsóknir á milliverkunum benda ekki til áhrifa á CYP2C9 og CYP3A4. Með hliðsjón af *in vitro* gögnum er ekki gert ráð fyrir milliverkunum *in vivo* við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli cytókróm P450 ísóensímanna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eða CYP3A4. Lokahelmingunartími candesartans er um 9 klst. Engin uppsöfnun á sér stað við endurtekna skammta.

Heildar plasmaúthreinsun candesartans er um 0,37 ml/mín./kg, með nýrnaúthreinsun um 0,19 ml/mín./kg. Brotthvarf candesartans um nýru verður bæði með gauklasíun og virkri seytingu í nýrnapiplur. Eftir inntöku á  $^{14}\text{C}$ -merktu candesartancilexetili skiljast um 26% af skammtinum út með þvagi sem candesartan og 7% sem óvirkt umbrotsefni en um 56% af skammtinum finnst í hægðum sem candesartan og 10% sem óvirka umbrotsefnið.

### Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Hjá öldruðum (eldri en 65 ára) eykst  $C_{max}$  um u.þ.b 50% og AUC um u.þ.b 80% fyrir candesartan samanborið við unga einstaklinga. Engu að síður er blóðþrýstingssvörun og tíðni aukaverkana svipuð eftir gefinn skammt af Candpress hjá ungum og öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi jókst  $C_{\max}$  um u.þ.b. 50% og AUC um u.þ.b. 70% fyrir candesartan í kjölfar endurtekinna skammta en  $t_{1/2}$  breyttist ekki, samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Samsvarandi breytingar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi voru um 50% hækkun á  $C_{\max}$  og 110% stækkun á AUC. Lokahelmingunartími candesartans var um það bil tvöfalt lengri hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. AUC fyrir candesartan hjá sjúklingum í blóðskilun voru svipuð og hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Í tveimur rannsóknum, báðum með sjúklinga með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi sást um það bil 20% stækkun á AUC fyrir candesartan í annari rannsókninni og 80% í hinni (sjá kafla 4.2). Engin reynsla er hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

### Börn

Lyfjahlvörf candesartans voru metin hjá börnum með háþrýsting á aldrinum 1 til <6 ára og 6 til <17 ára í tveimur stakskammtarannsóknum á lyfjahlvörfum.

Hjá börnum á aldrinum 1 til <6 ára fengu 10 börn sem voru 10 til <25 kg stakan skammt af mixtúru, 0,2 mg/kg. Ekkert samband var á milli  $C_{\max}$  og AUC og aldurs eða þyngdar. Ekki hefur verið safnað upplýsingum um úthreinsun; því er ekki vitað hvort hugsanlega séu tengsl á milli úthreinsunar og þyngdar/aldurs hjá þessum hópi.

Hjá börnum á aldrinum 6 til <17 ára fengu 22 börn stakan skammt, 16 mg töflu. Ekkert samband var á milli  $C_{\max}$  og AUC og aldurs. Hins vegar virðast vera marktæk tengsl á milli  $C_{\max}$  ( $p=0,012$ ) og AUC ( $p=0,11$ ) og þyngdar. Ekki hefur verið safnað upplýsingum um úthreinsun; því er ekki vitað hvort hugsanlega séu tengsl á milli úthreinsunar og þyngdar/aldurs hjá þessum hópi.

Útsetning hjá börnum >6 ára var svipuð og hjá fullorðnum sem fengu sama skammt.

Lyfjahlvörf candesartancilexetils hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum <1 árs.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar vísbendingar um óeðlilegar almennar eiturverkanir eða eiturverkanir á marklíffæri hafa komið fram við ráðlagða skammta. Í forklínískum rannsóknum á öryggi hafði candesartan áhrif á nýru og mæligildi rauðra blóðkorna við stóra skammta hjá músum, rottum, hundum og öpum. Candesartan olli lækkun á mæligildum rauðra blóðkorna (rauðkorn, blóðrauði, blóðkornahlutfall). Áhrif á nýrun (eins og millivefsnýrabólga, pípluþan, píplulútsækni (basophilic tubules); aukin plasmabéttni þvagefnis og kreatíníns) jukust vegna candesartans sem gæti stafað af lágþrýstings-áhrifum sem leiða til breytinga á gegnflæði nýra. Að auki jók candesartan vefjaauka/ofvöxt juxtaglomerular frumna. Litið er svo á að þessar breytingar séu vegna lyfjafræðilegra áhrifa candesartans. Vefjauki/ofvöxtur juxtaglomerular frumna í nýrum virðist ekki hafa klíníska þýðingu við lækningalega skammta hjá mönnum.

Í forklínískum rannsóknum hjá nýfæddum og ungum rottum með eðlilegan blóðþrýsting olli candesartan lækkun líkamsþyngdar og þyngdar hjarta. Eins og hjá fullorðnum dýrum eru þessi áhrif talin vera vegna lyfjafræðilegrar verkunar candesartans. Við minnsta skammtinn, 10 mg/kg, var þéttni candesartans á milli 12 og 78 sinnum þéttin sem fannst hjá börnum á aldrinum 1 til <6 sem fengu candesartancilexetil í skammti sem var 0,2 mg/kg og 7 til 54 sinnum þéttin sem fannst hjá börnum á aldrinum 6 til <17 sem fengu candesartancilexetil í skammti sem var 16 mg. Þar sem þéttin sem olli engum áhrifum var ekki greind í þessum rannsóknum, eru öryggismörk varðandi áhrif á þyngd hjarta og klínísk þýðing þessara niðurstaðna ekki þekkt.

Eiturverkanir á fóstur hafa komið í ljós seint á meðgöngu (sjá kafla 4.6).

Niðurstöður *in vitro* og *in vivo* prófunum á stökkbreytandi áhrifum gefa til kynna að candesartan hafi hvorki stökkbreytandi né sundrandi virkni við aðstæður sem til staðar eru við klíníska notkun.

Engar vísbendingar hafa komið fram um krabbameinsvaldandi áhrif.

Renín-angíótensín-aldósterónkerfið gegnir mikilvægu hlutverki við þroska nýrna í legi. Hindrun renín-angíótensín-aldósterónkerfisins hefur reynst valda óeðlilegum þroska nýrna hjá mjög ungum músum. Gjöf lyfja sem hafa bein áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið getur breytt eðlilegum þroska nýrna. Því skal ekki gefa börnum yngri en 1 árs Candpress (sjá kafla 4.3).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Mjólkursýrueinhýdrat  
Maíssterkja  
Hýdroxýprópýlsellulósa  
Natríum krosskarmellósa  
Magnesíumsterat  
Tríetíl sítrat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC-PVDC/Ál þynnur  
Pakkingastærðir: 7, 14, 28 30, 56, 70, 90, 98, 100 töflur

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/11/053/02-03

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 7. júlí 2011.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. janúar 2017.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

18. ágúst 2020.

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is>