

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Candpress 4 mg töflur
Candpress 8 mg töflur
Candpress 16 mg töflur
Candpress 32 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 4 mg af candesartancilexetili.
Hver tafla inniheldur 8 mg af candesartancilexetili.
Hver tafla inniheldur 16 mg af candesartancilexetili.
Hver tafla inniheldur 32 mg af candesartancilexetili.

Hver 4 mg tafla inniheldur 133,80 mg af mjólkursykurseinhýdrati.
Hver 8 mg tafla inniheldur 129,80 mg af mjólkursykurseinhýdrati.
Hver 16 mg tafla inniheldur 121,80 mg af mjólkursykurseinhýdrati.
Hver 32 mg tafla inniheldur 243,60 mg af mjólkursykurseinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Candpress 4 mg eru hvítar tvíkúptar töflur með deiliskoru og merktar C4 á sömu hlið.
Candpress 8 mg eru hvítar tvíkúptar töflur með deiliskoru og merktar C8 á sömu hlið.
Candpress 16 mg eru hvítar tvíkúptar töflur með deiliskoru og merktar C16 á sömu hlið.
Candpress 32 mg eru hvítar tvíkúptar töflur með deiliskoru og merktar C32 á sömu hlið.

Töflunni má skipta í jafna helminga.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Candpress er ætlað til:

- meðferðar á háþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum.
- meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með hjartabilun og skerta slagbilsstarfsemi vinstri slegils (útfallsbrot vinstri slegils $\leq 40\%$) sem viðbótarmeðferð við ACE-hemla eða þegar ACE-hemlar þolast ekki (sjá kafla 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 blóðþrýstingsslækkandi lyfjum. Sýnt hefur verið fram á að viðbótarmeðferð með hýdróklórtíazíði samhliða mismunandi skömmtum af Candpress hefur viðbótar blóðþrýstingsslækkandi 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).

Sjúklingar með skerta 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).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ráðlagður upphafsskammtur handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi er 4 mg einu sinni á sólarhring. Breyta má skammtinum í samræmi við svörun.

Notkun Candpress er frábending hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og/eða gallteppu (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Sjúklingar af svörtum kynstofni

Blóðþrýstingsslækkandi 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).

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. Samsetning með ACE-hemli, kalíumsparandi þvagræsilyfi (eins og t.d. spironolactoni) 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 Candpress hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára í meðferð við háþrýstingi og hjartabilun. 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 candesartancilexetili eða einhverju hjálparefnanna.
Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
Alvarlega skert lifrarstarfsemi og/eða gallteppa.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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 kreatínínigildum í sermi. Reynsla hjá sjúklingum með mjög alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnabilun á lokastigi ($Cl_{\text{kreatínín}} < 15$ ml/mín.) er takmörkuð. Hjá þessum sjúklingum á að stækka skammt Candpress varlega undir nánú 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 mg/dl) tóku ekki þátt í klínískum rannsóknum á hjartabilun.

Samhliða meðferð með ACE-hemli við hjartabilun

Hætta á aukaverkunum, sérstaklega skertri nýrnastarfsemi og blóðkalíumhækkun, getur aukist þegar candesartan er notað ásamt ACE-hemli (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem fá þessa meðferð eiga að fara reglulega í nákvæmt eftirlit.

Blóðskilun

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

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

Nýrnaslagæðarþrengsli

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

Nýrnaígræðsla

Engin reynsla liggur fyrir af notkun Candpress handa sjúklingum sem nýlega 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.

Svæfing og skurðaðgerðir

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

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

Ósæðar- og míturlokubrenslí (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 míturlokubrenslí 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-angiótensíon-aldósteronkerfisins. Því er ekki mælt með notkun Candpress hjá þessum sjúklingum.

Blóðkalíumhækkun

Samhliða notkun Candpress og kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið kalíumgildi (t.d. heparín), getur valdið hækkun á kalíum 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 æðan (vascular tone) og nýrnastarfsemi er aðallega háð virkni renín-angiótensín-aldósteronkerfisins (t.d. sjúklingar með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með talin nýrnaslagæðarþrenslí), hefur meðferð með öðrum lyfjum, sem hafa áhrif á þetta kerfi, verið tengd bráðri blóðþrýstingslækkun, þvageitrun, þvagþurrð eða mjög sjaldan bráðri nýrnabilun. Ekki er hægt að útiloka að angiótensín 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 hjartadrepi eða heilablóðfalli.

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

Candpress inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktasaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angiótensín 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 angiótensín II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Þegar þungun er staðfest skal stöðva meðferð með angiótensín II viðtakablokkum strax og hefja skal aðra meðferð ef við á (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.

Samhliða notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, eða annarra lyfja (t.d. heparín) geta hækkað kalíum 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 litúmpéttni í sermi og eiturverkunum við samhliða notkun litúms og ACE-hemla. Svipuð áhrif geta komið fram vegna angiotensín II viðtakablokka. Notkun candesartans samhliða litúms er ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt er talið að nota þau samhliða er mælt með nánu eftirliti á litúmgildum í sermi.

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

Eins og við á um ACE-hemla, getur samhliða notkun angiotensín II viðtakablokka og bólgueyðandi gigtarlyfja (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.

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstgjöf

Meðgangi

Notkun angiotensín II viðtakablokka er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiotensín 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 angiotensín 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 angiotensín II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Þegar þungun hefur verið staðfest skal stöðva meðferð með angiotensín II viðtakablokkum strax og hefja aðra meðferð ef við á.

Vitað er að útsetning fyrir angiotensín II viðtakablokkum á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu veldur fósturskaða hjá mönnum (skertri nýrnastarfsemi, legvatnspurrð, vanþroskun höfuðkúpu) og skaða hjá nýburum (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3). Ef útsetning fyrir angiotensín 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 angiotensín II viðtakablokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstgjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Candpress meðan á brjóstgjöf 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 brjóstgjöf 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 ránsóknum á sjúklingum með háþrýsting var greint frá tíðni aukaverkana vegna candesartancilexetils sem var að minnsta kosti 1% hærri en tíðni vegna lyfleysu. Samkvæmt þessari skilgreiningu voru algengustu aukaverkanirnar sundl/svimi, höfuðverkur og öndunarfærasýking.

Taflan fyrir neðan sýnir aukaverkanir úr klínískum ránsóknum 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 ($< 1/10.000$):

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

Ránsóknaniðurstöður

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

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

Meðferð hjartabilunar

Reynsla af aukaverkunum Candpress hjá sjúklingum með hjartabilun var í samræmi við lyfjafræðileg áhrif lyfsins og heilsufar sjúklinganna. Í klínísku ránsókninni CHARM, þar sem candesartan 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, höfuðverkur
Æðar	Algengar	Lágþrýstingur
Meltingarfæri	Koma örsjaldan fyrir	Ógleði
Lifur og gall	Koma örsjaldan fyrir	Hækkun lifrarendsíma, óeðlileg lifrarstarfsemi eða lifrabólga
Húð og undirhúð	Koma örsjaldan fyrir	Ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði, kláði
Stoðkerfi og stoðvefur	Koma örsjaldan fyrir	Bakverkur, liðverkur, vöðvaþrautir
Nýru og þvagfæri	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 kreatíníni og kalíumi í sermi (sjá kafla 4.4).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

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

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 (AT₁).

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 AT₁ viðtaka, með sterka bindingu við og hæga 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 (AT₁) viðtaka leiðir til skammtaháðrar aukningar á reníngildum í plasma, aukningar á gildum angiótensíns I og angiótensíns II og minnkunar á þéttni aldósterons í plasma.

Háþrýstingur

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 amlóðipíni eða felóðipíni.

Lyf sem blokka renín-angiótensín-aldósteronkerfið hafa vægari blóðþrýstingslækkandi áhrif hjá sjúklingum af svörtum kynstofni (venjulega þýði með lág reníngildi) 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 mótí 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 öralbúmínimigu 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, heilablóðfalli 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 mótí 30,0 atvikum á hver 1.000 sjúklingaár hjá samanburðarhópnum (hlutfallsleg áhætta 0,89, 95% CI 0,75 til 1,06, $p = 0,19$).

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 $LVEF \leq 40\%$ sem ekki fengu meðferð með ACE-hemli vegna óþols (aðallega vegna hósta, 72%), CHARM-Added ($n = 2.548$) hjá sjúklingum með $LVEF \leq 40\%$ 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).

Fjórtaán 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 sjúkráhusinnlagnar 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 (sjúkráhusinnlögn 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 sjúkráhusinnlögn 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 sjúkráhusinnlagnar til meðferðar á hjartabilun. Samsettur endapunktur vegna dauðsfalla af öllum ástæðum eða fyrstu sjúkráhusinnlagnar 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 (sjúkráhusinnlögn 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 sjúkráhusinnlagnar 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 þéttni 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 sermisþéttni-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 cýtókróm 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 ¹⁴C-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 annarri rannsókninni og 80% í hinn (sjá kafla 4.2). Engin reynsla er hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

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 plasmapéttni 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 lyfjafraðilegra áhrifa candesartans. Vefjauki/ofvöxtur juxtaglomerular frumna í nýrum virðist ekki hafa klíníska þýðingu við lækningalega skammta hjá mönnum.

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.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mjólkursýrueinhýdrat
Maíssterkja
Hýdroxýprópýlsellulósa
Natríum krosskarmellósa
Magnesíumsterat
Tríetfl 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/1/11/053/01-04

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 7. júlí 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

24. október 2011.

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