

1. LEGEMIDLETS NAVN

Candesartan Medical Valley 4 mg tabletter
Candesartan Medical Valley 8 mg tabletter
Candesartan Medical Valle 16 mg tabletter
Candesartan Medical Valley 32 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 4 mg kandesartancileksetil.
Hver tablett inneholder 8 mg kandesartancileksetil.
Hver tablett inneholder 16 mg kandesartancileksetil.
Hver tablett inneholder 32 mg kandesartancileksetil.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver 4 mg tablett inneholder 88,7 mg laktose (som monohydrat).
Hver 8 mg tablett inneholder 49,4 mg laktose (som monohydrat).
Hver 16 mg tablett inneholder 98,7 mg laktose (som monohydrat).
Hver 32 mg tablett inneholder 197,5 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Candesartan Medical Valley 4 mg: 7 mm, rund tablett, hvit til off-white, med delestrek på den ene siden og "4" på den andre siden.

Candesartan Medical Valley 8 mg: 6,4 mm, rund tablett, rosa (ikke ensartet, med mulige små flekker av mørkere eller hvit farge), med delestrek på den ene siden og "8" på den andre siden.

Candesartan Medical Valley 16 mg: 7 mm, rund tablett, rosa (ikke ensartet, med mulige små flekker av mørkere eller hvit farge), med delestrek på den ene siden og "16" på den andre siden.

Candesartan Medical Valley 32 mg: 9,5 mm, rund tablett, rosa (ikke ensartet, med mulige små flekker av mørkere eller hvit farge), med delestrek på den ene siden og "32" på den andre siden.

Tablettene på 4 mg, 8 mg, 16 mg og 32 mg kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Candesartan Medical Valley er indisert for:

- Behandling av primær hypertensjon hos voksne.
- Behandling av hypertensjon hos barn og ungdom i alderen 6 til < 18 år.
- Behandling av voksne pasienter med hjertesvikt og nedsatt systolisk venstre ventrikkelfunksjon (venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon $\leq 40\%$) når Angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hemmere ikke tolereres, eller som tilleggsbehandling til ACE-hemmere hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt til tross for optimal behandling når mineralkortikoidreseptorantagonister ikke tolereres (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosering ved hypertensjon

Anbefalt startdose og vanlig vedlikeholdsdose med Candesartan Medical Valley er 8 mg én gang daglig. Mesteparten av den antihypertensive effekten oppnås innen 4 uker. Hos noen pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert, kan dosen økes til 16 mg daglig, og maksimalt 32 mg daglig. Behandlingen skal tilpasses blodtrykksresponsen.

Candesartan Medical Valley kan også administreres med andre antihypertensive legemidler (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Bruk av hydroklortiazid i tillegg er vist å gi en antihypertensiv tilleggseffekt med ulike doser kandesartan.

Eldre

Det er ikke nødvendig med spesiell startdosering til eldre.

Pasienter med intravaskulær hypovolemi

En startdose på 4 mg kan vurderes til pasienter med risiko for hypotensjon, som for eksempel pasienter med mulig hypovolemi (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Startdose er 4 mg til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter på hemodialyse. Dosen bør titreres etter respons. Det er begrenset erfaring med pasienter med svært alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt (kreatininclearance < 15 ml/min) (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

En startdose på 4 mg én gang daglig anbefales til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosen kan justeres etter respons. Candesartan Medical Valley er kontraindisert til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og/eller kolestase (se pkt. 4.3 og 5.2).

Mørkhudede pasienter (av afrikansk opprinnelse)

Den antihypertensive effekten av kandesartan er mindre hos mørkhudede pasienter (av afrikansk opprinnelse) enn ikke-mørkhudede pasienter. Det kan derfor være hyppigere behov for opptitrering av Candesartan Medical Valley og for tilleggsbehandling for å oppnå blodtrykkskontroll hos mørkhudede pasienter (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom i alderen 6 til < 18 år:

Den anbefalte startdosen er 4 mg én gang daglig.

- For pasienter som veier < 50 kg: Hos pasienter hvor blodtrykk ikke er tilstrekkelig kontrollert kan dosen økes til et maksimum på 8 mg én gang daglig.
- For pasienter som veier $\geq$ 50 kg: Hos pasienter hvor blodtrykk ikke er tilstrekkelig kontrollert kan dosen økes til et maksimum på 8 mg én gang daglig og så til 16 mg én gang daglig ved behov (se pkt. 5.1).

Doser over 32 mg er ikke studert hos pediatriske pasienter.

Mesteparten av den antihypertensive effekten oppnås innen 4 uker.

Hos barn med mulig intravaskulær volumdepleksjon (f.eks. pasienter som behandles med diuretika, spesielt de med nedsatt nyrefunksjon), bør behandling med Candesartan Medical Valley settes i gang

under nøye medisinsk tilsyn og en lavere startdose enn den normale startdosen bør vurderes (se pkt. 4.4)

Kandesartan er ikke studert hos barn med glomerulær filtrasjonshastighet lavere enn 30 ml/min/1,73m² (se pkt. 4.4).

Mørkhudede pediatriske pasienter (av afrikansk opprinnelse)

Den antihypertensive effekten av kandesartan er mindre markant hos mørkhudede pasienter (av afrikansk opprinnelse) enn hos ikke-mørkhudede pasienter (se pkt. 5.1).

Barn i alderen under 1 år til < 6 år

- Sikkerhet og effekt er ikke vist hos barn i alderen 1 til < 6 år. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 men ingen doseringsanbefalinger kan gis.
- Kandesartan er kontraindisert hos barn under 1 år (se pkt. 4.3).

Dosering ved hjertesvikt

Vanlig anbefalt startdose med Candesartan Medical Valley er 4 mg én gang daglig. Opptitrering til måldosen på 32 mg én gang daglig (maksimal dose) eller til den høyeste tolererte dosen gjøres ved å doble dosen med intervaller på minst 2 uker (se pkt. 4.4). Evaluering av pasienter med hjertesvikt bør alltid omfatte vurdering av nyrefunksjon inkludert overvåking av serumkreatinin og kalium.

Candesartan Medical Valley kan administreres sammen med annen hjertesviktbehandling, inkludert ACE-hemmere, betablokkere, diuretika og digitalis eller en kombinasjon av disse legemidlene.

Candesartan Medical Valley kan administreres sammen med en ACE-hemmer hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt til tross for optimal standard hjertesviktbehandling når mineralkortikoidreseptor-antagonister ikke tolereres. Kombinasjon av en ACE-hemmer, et kaliumsparende diuretikum og Candesartan Medical Valley anbefales ikke, og bør vurderes etter grundig evaluering av mulige fordeler og risiki (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Spesielle pasientpopulasjoner

Det er ikke nødvendig med spesiell startdosering til eldre eller pasienter med intravaskulær hypovolemi, nedsatt nyrefunksjon eller mild til moderat nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Candesartan Medical Valley til behandling av hjertesvikt hos barn og unge under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Candesartan Medical Valley tas én gang daglig med eller uten mat.

Biotilgjengelighet for kandesartan er ikke påvirket av mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for kandesartancileksetil eller noen av innholdsstoffene listet opp i pkt. 6.1.

Andre og tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon og/eller kolestase.

Barn under 1 år (se pkt. 5.3).

Samtidig bruk av Candesartan Medical Valley og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GRF < 60 ml/min/1,73m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dobbel blokada av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalsemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt).

Dobbel blokada av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II

reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1). Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må dette kun skje under overvåking av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og antiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Nedsatt nyrefunksjon

Som med andre medikamenter som hemmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan man forvente endringer i nyrefunksjonen hos disponerte pasienter som behandles med Candesartan Medical Valley.

Når Candesartan Medical Valley gis til hypertensive pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales regelmessig overvåking av serumkalium- og kreatininnivåer. Det er begrenset erfaring med bruk til pasienter med svært alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt (kreatininclearance < 15 ml/min). Hos disse pasientene bør Candesartan Medical Valley titreres forsiktig med nøye overvåking av blodtrykket.

Evaluerings av pasienter med hjertesvikt bør inkludere jevnlig vurderinger av nyrefunksjonen, spesielt hos eldre pasienter (75 år og eldre) og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ved dosetitrering av Candesartan Medical Valley anbefales overvåking av serumkreatinin og kalium. De kliniske studiene med hjertesviktpasienter inkluderte ikke pasienter med serumkreatinin > 265 mikromol/l (> 3 mg/dl).

Pediatrisk populasjon, inkludert pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Candesartan Medical Valley er ikke studert i barn med glomerulær filtrasjonshastighet lavere enn 30 ml/min/1,73m² (se pkt. 4.2).

Samtidig behandling med ACE-hemmer ved hjertesvikt

Risiko for bivirkninger, spesielt hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), kan øke når Candesartan Medical Valley brukes i kombinasjon med en ACE-hemmer. Trippelkombinasjon av en ACE-hemmer, en mineralokortikoidreseptorantagonist og kandesartan anbefales heller ikke. Bruk av denne kombinasjonen må kun skje under overvåking av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

ACE-hemmere og angiotensin-II blokkere bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hemodialyse

Ved dialyse blir blodtrykket spesielt sensitivt for AT₁ –reseptorblokkade som et resultat av redusert plasmavolum og aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Candesartan Medical Valley bør derfor titreres forsiktig og med nøye overvåking av blodtrykket hos pasienter på hemodialyse.

Nyrearteriostenose

Legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, inkludert angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRAer), kan gi økt blodurea og serumkreatinin hos pasienter med tosidig nyrearteriostenose eller stenose av arterien til den eneste gjenværende nyren.

Nyretransplantasjon

Det foreligger begrenset klinisk erfaring vedrørende bruk av kandesartan hos pasienter som har gjennomgått nyretransplantasjon.

Hypotensjon

Hypotensjon kan forekomme ved behandling av hjertesviktpasienter med Candesartan Medical Valley. Det kan også forekomme hos hypertensive pasienter med intravaskulær hypovolemi,

som for eksempel pasienter som får store doser diuretika. Oppstart av behandlingen bør derfor gjøres med forsiktighet, og eventuell hypovolemi bør korrigeres før behandlingsstart.

Hos barn med mulig intravaskulær volumdepleksjon (f.eks. pasienter som behandles med diuretika, spesielt de med nedsatt nyrefunksjon), bør behandling med kandesartan settes i gang under nøye medisinsk tilsyn og en lavere startdose enn den normale startdosen bør vurderes (se pkt. 4.2).

Anestesi og kirurgi

Hypotensjon kan forekomme ved anestesi og kirurgi hos pasienter som behandles med angiotensin-II-antagonister, fordi renin-angiotensin-systemet hemmes. I svært sjeldne tilfeller kan hypotensjonen være alvorlig slik at det er nødvendig med intravenøs væsketilførsel og/eller et blodtrykksstimulerende middel (en vasopressor).

Aorta- og mitralklaffstenose (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati)

Som ved bruk av andre vasodilatorer, bør det utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med hemodynamisk relevant aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive midler som virker ved å hemme renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Derfor anbefales ikke Candesartan Medical Valley til slike pasienter.

Hyperkalemi

Samtidig behandling med kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller salterstatningsmidler som inneholder kalium, eller andre legemidler som kan øke kaliumnivået i blodet (f.eks. heparin, kombinasjoner av trimetoprim/sulfametoksazol) kan føre til forhøyet nivå av serumkalium hos hypertensive pasienter. Kaliumnivået bør overvåkes ved behov.

Hyperkalemi kan forekomme hos hjertesviktpasienter som behandles med Candesartan Medical Valley. Regelmessig kontroll av serumkaliumnivå anbefales. Kombinasjon av en ACE-hemmer, et kaliumsparende diuretikum (f.eks. spironolakton) og Candesartan Medical Valley anbefales ikke og bør kun vurderes etter grundig evaluering av mulige fordeler og risiki.

Intestinalt angioødem

Intestinalt angioødem er rapportert hos pasienter behandlet med angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert kandesartan (se pkt. 4.8). Disse pasientene hadde magesmerter, kvalme, oppkast og diaré. Symptomene forsvant etter seponering av angiotensin II-reseptorantagonister. Dersom intestinalt angioødem blir diagnostisert, bør kandesartan avsluttes og adekvat overvåkning initieres inntil symptomene er helt borte.

Generelt

Hos pasienter med kardonus og nyrefunksjon som hovedsakelig avhenger av renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (f.eks. pasienter med alvorlig hjertesvikt eller underliggende nyresykdom inklusive nyrearteriestenose), har behandling med legemidler som påvirker dette systemet blitt assosiert med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller, i sjeldne tilfeller, akutt nyresvikt. Muligheten for tilsvarende effekter kan ikke utelukkes ved bruk av AIIRAer. Som med andre blodtrykksenkende midler kan kraftig blodtrykksfall hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller iskemisk cerebrovaskulær sykdom føre til hjerteinfarkt eller slag.

Den antihypertensive virkningen av kandesartan kan forsterkes ved samtidig bruk av andre legemidler med blodtrykksreduserende egenskaper, uansett om det er forskrevet som antihypertensivt middel eller for andre indikasjoner.

Graviditet

AIIRAer bør ikke initieres under graviditet. Med mindre fortsatt AIIRA-behandling blir ansett som absolutt nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide, bytte over til alternative antihypertensive behandlinger som har en dokumentert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Ved graviditet, bør behandling med AIIRAer seponeres umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, bør man sett i gang med en alternativ behandling (se pkt. 4.3 og 4.6).

Hos post-menarke pasienter, bør muligheten for graviditet vurderes ved jevne mellomrom. Riktig informasjon bør gis og/eller tiltak bør tas for å forebygge risiko for eksponering under graviditet (se pkt. 4.3 og 4.6).

Candesartan Medical Valley inneholder laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende stoffer er undersøkt i kliniske farmakokinetiske studier: hydroklortiazid, warfarin, digoksin, orale antikonsepsjonsmidler (f.eks. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin og enalapril. Det er ikke identifisert noen signifikant farmakokinetisk interaksjon med disse legemidlene.

Samtidig behandling med kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatningsmidler som inneholder kalium, eller andre legemidler (f.eks. heparin) som kan øke kaliumnivåene, kan føre til økt serumkalium. Overvåking av kalium bør settes i gang ved behov (se pkt. 4.4).

Samtidig tilførsel av litium og ACE-hemmere er rapportert å gi reversibel økning av serumkonsentrasjon og toksisitet av litium. Dette kan også forekomme med AIIRAer. Bruk av kandesartan samtidig med litium anbefales ikke. Hvis denne kombinasjonen er nødvendig, anbefales nøye overvåking av serumlitiumnivåene.

Når AIIRAer administreres samtidig med NSAIDs (for eksempel selektive COX-2-hemmere, acetylsalicylsyre (> 3 g per dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan dette svekke den antihypertensive virkningen.

Som med ACE-hemmere, kan samtidig bruk av AIIRAer og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, og en økning i serumkalium, spesielt hos pasienter med allerede dårlig nyrefunksjon. Kombinasjonen bør administreres med forsiktighet, spesielt til eldre. Pasienter bør hydreres tilstrekkelig, og man bør vurdere monitorering av nyrefunksjonen ved start av samtidig behandling og også senere periodisk.

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjonsbehandling med ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger slik som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker på RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det anbefales ikke å bruke AIIRAer i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Bruk av AIIRAer er kontraindisert i graviditetens andre og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologisk evidens vedrørende risikoen for teratogenisitet etter eksponering for ACE-hemmere i svangerskapets første trimester har ikke vært entydig; man kan likevel ikke utelukke

en liten økning i risikoen. Selv om det ikke foreligger noen kontrollerte epidemiologiske data om risiko i forbindelse med AIIRAer, kan det eksistere en lignende risiko for denne typen legemiddel. Med mindre fortsatt AIIRA-behandling blir ansett som absolutt nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide, bytte over til alternative antihypertensive behandlinger som har en dokumentert sikkerhetsprofil for bruk under svangerskap. Ved diagnose av svangerskap, bør behandling med AIIRAer seponeres umiddelbart, og, hvis hensiktsmessig, bør man initiere en alternativ behandling.

Man kjenner til at eksponering for AIIRA-behandling i svangerskapets andre og tredje trimester fremkaller human fetotoksisitet (svekket nyrefunksjon, oligohydramnios, forsinket ossifisering av skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) (se pkt. 5.3). Hvis det har forekommet eksponering for AIIRAer fra og med svangerskapets andre trimester, anbefales ultralydkontroll av nyrefunksjonen og kranium. Spedbarn med mødre som har tatt AIIRAer, bør nøye overvåkes for tegn på hypotensjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Ettersom det ikke foreligger noen informasjon om bruk av kandesartan under amming, anbefales ikke Candesartan Medical Valley. Alternative behandlinger med bedre dokumentert sikkerhetsprofil under amming er å foretrekke, spesielt ved amming av et nyfødt eller for tidlig født barn (prematur).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det finnes ingen studier på hvorvidt effekten av kandesartan påvirker kjøreferdighetene. Pasienter kan imidlertid oppleve svimmelhet eller tretthet under behandling med Candesartan Medical Valley.

4.8 Bivirkninger

Behandling av hypertensjon

I kontrollerte kliniske studier var bivirkningene oftest milde og forbigående. Bivirkningene var uavhengig av dose og alder. Antall pasienter som trakk seg fra studiene pga. bivirkninger, var likt for kandesartancileksetil (3,1 %) og placebo (3,2 %).

I en analyse av sammenslåtte data fra flere kliniske studier på hypertensive pasienter ble bivirkninger med kandesartancileksetil definert basert på forekomst av bivirkninger med kandesartancileksetil på minst 1 % høyere enn forekomsten for placebo. I henhold til denne definisjonen var de vanligst rapporterte bivirkningene ørhet/svimmelhet, hodepine og luftveisinfeksjon.

Tabellen nedenfor viser bivirkninger fra kliniske studier og erfaringer etter at produktet ble frigitt på markedet.

Frekvensene som brukes i tabellene i pkt. 4.8, er: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksjoner og parasittære sykdommer	Vanlige	Luftveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Leukopeni, nøytropeni og agranulocytose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært sjeldne	Hyperkalemi, hyponatremi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet/vertigo, hodepine
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært sjeldne	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært sjeldne	Kvalme, intestinalt angioødem

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
	Ikke kjent	Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Økt nivå av leverenzymmer, unormal leverfunksjon eller hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	Svært sjeldne	Angioødem, utslett, urtikaria, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært sjeldne	Ryggsmerter, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Nedsatt nyrefunksjon, inkludert nyresvikt hos utsatte pasienter (se pkt. 4.4)

Laboratoriefunn

Candesartan Medical Valley hadde ingen påvirkning av klinisk betydning på rutinemessige laboratorievariabler. Som for andre hemmere av renin-angiotensin-aldosteron-systemet, ble mindre reduksjon i hemoglobin observert. Det er ikke nødvendig med rutinemessig overvåking av laboratorieverdier ved bruk av Candesartan Medical Valley. Ved nyresvikt er imidlertid regelmessig kontroll av serumkalium og kreatininnivå anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til kandesartancileksetil ble overvåket hos 255 hypertensive barn og ungdommer, i alderen 6 til <18 år, i løpet av en 4 ukers klinisk effektivitetsstudie og en åpen studie som varte i 1 år (se pkt. 5.1). I nesten alle de ulike organklasser er frekvens av bivirkninger hos barn i kategoriene vanlige/mindre vanlige. Selv om karakteren og alvorlighetsgraden av bivirkningene er lik som hos voksne (se tabell ovenfor) så er frekvensen av alle bivirkningene høyere hos barn og ungdom, spesielt for:

- Hodepine, svimmelhet og øvre luftveisinfeksjon er "svært vanlige" (dvs. $\geq 1/10$) hos barn og "vanlige" ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) hos voksne.
- Hoste er "svært vanlige" (dvs. $\geq 1/10$) hos barn og "svært sjeldne" ($< 1/10\ 000$) hos voksne.
- Utslett er "vanlige" (dvs. $\geq 1/100$ til $< 1/10$) hos barn og "svært sjeldne" ($< 1/10\ 000$) hos voksne.
- Hyperkalemi, hyponatremi og unormal leverfunksjon er "mindre vanlige" (dvs. $\geq 1/1\ 000$ til $1/100$) hos barn og "svært sjeldne" ($< 1/10\ 000$) hos voksne.
- Sinusarytmi, nasofaryngitt, feber er "vanlige" (dvs. $\geq 1/100$ til $1/10$) og orofaryngal smerte er "svært vanlige" (dvs. $\geq 1/10$) hos barn, men ingen av disse er rapportert hos voksne. Disse er imidlertid forbigående og utbredte sykdommer hos barn.

Den totale sikkerhetsprofilen til kandesartancileksetil hos pediatriske pasienter skiller seg ikke vesentlig fra sikkerhetsprofilen hos voksne.

Behandling av hjertesvikt

Bivirkningsprofilen for Candesartan Medical Valley ved hjertesvikt hos voksne var i overensstemmelse med medikamentets farmakologi og pasientens helsestatus. I CHARM-studien som sammenliknet Candesartan Medical Valley i doser opp til 32 mg (n = 3 803) med placebo (n = 3 796), var det 21,0 % i kandesartancileksetil-gruppen og 16,1 % i placebo-gruppen som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger. De vanligste bivirkningene var hyperkalemi, hypotensjon og svekket nyrefunksjon. Disse tilfellene var mer vanlige hos pasienter over 70 år, hos diabetikere, eller pasienter som fikk andre legemidler som virker inn på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, da spesielt ACE-hemmer og/eller spironolakton.

Tabellen nedenfor viser bivirkninger fra kliniske studier og erfaringer etter markedsføring.

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Leukopeni, nøytropeni og agranulocytose

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hyperkalemi
	Svært sjeldne	Hyponatremi
Nevrologiske sykdommer	Svært sjeldne	Svimmelhet, hodepine
Karsykdommer	Vanlige	Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært sjeldne	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært sjeldne	Kvalme, intestinalt angioødem
	Ikke kjent	Diaré
Lever-galle-sykdommer	Svært sjeldne	Økt nivå av leverenzymmer, unormal leverfunksjon eller hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	Svært sjeldne	Angioødem, utslett, urtikaria, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært sjeldne	Ryggsmerter, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Nedsatt nyrefunksjon, blant annet nyresvikt hos utsatte pasienter (se pkt. 4.4)

Laboratoriefunn

Hyperkalemi og svekket nyrefunksjon er vanlig hos pasienter som behandles med Candesartan Medical Valley for indikasjonen hjertesvikt. Regelmessige kontroller av serumkreatinin og kalium anbefales (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Basert på farmakologiske vurderinger er det sannsynlig at hovedsymptomet ved en overdose er hypotensjon og svimmelhet. Det er rapportert om tilfeller av overdoser (på opptil 672 mg kandesartancileksetil) hos voksne, hvor pasientene kom seg uten komplikasjoner.

Behandling

Dersom symptomatisk hypotensjon oppstår, bør symptomatisk behandling gis, og vitale tegn overvåkes. Pasienten bør ligge på ryggen med bena opp. Hvis dette ikke er tilstrekkelig, bør plasmavolumet økes ved infusjon av f.eks. isoton saltoppløsning. Sympatikomimetisk behandling kan gis ved behov.

Kandesartan kan ikke fjernes med hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-antagonist, usammensatte, ATC-kode: C09C A06

Virkningsmekanisme

Angiotensin II er det viktigste vasoaktive hormonet i renin-angiotensin-aldosteron-systemet, og det spiller en betydelig rolle i patofysiologien for hypertensjon, hjertesvikt og andre kardiovaskulære lidelser. Det har også en viktig rolle i patogenesen for hypertrofi og skade i nerveender i organer. De største fysiologiske effektene av angiotensin II, som vasokonstriksjon,

aldosteronstimulering, regulering av salt- og væskehomeostase og stimulering av cellevekst, formidles via type 1-reseptoren (AT₁).

Farmakodynamiske effekter

Kandesartancileksetil er et prodrug som egner seg for oralt inntak. Det blir hurtig omdannet til det virksomme stoffet, kandesartan, ved esterhydrolyse gjennom absorpsjon fra mage/tarmkanalen. Kandesartan er en AIIRA, selektiv for AT₁-reseptorer, med sterk binding til og langsom atskillelse fra reseptoren. Det har ingen agonistaktivitet.

Kandesartan hemmer ikke ACE, som omdanner angiotensin I til angiotensin II og bryter ned bradykinin. Det har ingen effekt på ACE og potensierte ikke bradykinin eller substans P. I kontrollerte kliniske studier som sammenligner kandesartan med ACE-hemmere, var forekomsten av hoste lavere hos de pasienter som fikk kandesartancileksetil. Kandesartan binder seg ikke til eller blokkerer andre hormonreseptorer eller ionekanaler som er kjent for å være viktige i kardiovaskulær regulering. Antagonismen av angiotensin II-reseptorer resulterer i en doserelatert økning i plasmareninnivået, av angiotensin I- og angiotensin II-nivået og en reduksjon av plasmaaldosteron-konsentrasjonen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Hypertensjon

Ved hypertensjon forårsaker preparatet en doseavhengig, langtidsvirkende reduksjon i det arterielle blodtrykket. Den antihypertensive virkningen skyldes minsket systemisk perifer motstand, uten refleksøkning i hjerterytmen. Det er ingen indikasjon på alvorlig eller forsterket hypotensjon etter første dose, eller rebound-effekt etter behandlingsstopp.

Etter administrering av en enkel dose med kandesartancileksetil, vil den antihypertensive virkningen vanligvis inntreffe i løpet av 2 timer. Med fortsatt behandling vil maksimal reduksjon av blodtrykket med en gitt dose vanligvis oppnås innen 4 uker, og opprettholdes med langvarig behandling. Ifølge en meta-analyse er gjennomsnittlig tilleggseffekt av en doseøkning fra 16 mg til 32 mg én gang daglig liten. Tar man den inter-individuelle variabiliteten med i betraktningen, kan man vente mer enn gjennomsnittlig tilleggseffekt hos noen pasienter. Kandesartancileksetil gitt én gang daglig sørger for effektiv og jevn blodtrykksreduksjon over et 24 timers doseringsintervall, med liten forskjell mellom maks- og trough-effekt over doseintervallet. Den antihypertensive effekten og tolerabiliteten av kandesartan og losartan ble sammenliknet i to randomiserte, dobbeltblinde studier med totalt 1 268 pasienter med mild til moderat hypertensjon. Reduksjonen i trough-blodtrykket (systolisk/diastolisk) var 13,1/10,5 mmHg med kandesartancileksetil 32 mg én gang daglig og 10,0/8,7 mmHg med losartankalium 100 mg én gang daglig (forskjell i blodtrykksreduksjon 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Hvis kandesartancileksetil gis sammen med hydroklortiazid, har dette en additiv effekt på reduksjonen av blodtrykket. Samtidig administrering av kandesartancileksetil og amlodipin eller felodipin gir også en økt antihypertensiv effekt.

Medikamenter som blokkerer renin-angiotensin-aldosteron-systemet, har mindre uttalt antihypertensiv effekt hos mørkhudede pasienter (vanligvis en lav-renin-populasjon) enn hos ikke-mørkhudede pasienter. Dette gjelder også kandesartan. I en åpen klinisk studie med 5 156 pasienter med diastolisk hypertensjon var blodtrykksreduksjonen med kandesartanbehandling betydelig mindre hos mørkhudede enn ikke-mørkhudede pasienter (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Kandesartan øker renal blodgjennomstrømning, og opprettholder eller øker glomerulær filtrasjonsrate, mens renal karmotstand og filtrasjonsfraksjon minsker. I en 3 måneders klinisk studie med hypertensive pasienter med type 2 diabetes mellitus og mikroalbuminuri, reduserte antihypertensiv behandling med kandesartancileksetil urinalbuminutskillelse (albumin/creatinin ratio, mean 30 %, 95 % KI 15-42%). Det er foreløpig ingen data på effekten av kandesartan ved progresjon av diabetisk nefropati.

Effekten av kandesartancileksetil 8-16 mg (gjennomsnittsdose 12 mg), én gang daglig på kardiovaskulær sykdom og død ble vurdert i en randomisert klinisk studie med 4 937 eldre pasienter (70-89 år; 21 % over 80 år) med mild til moderat hypertensjon fulgt i gjennomsnittlig 3,7 år (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Pasientene fikk kandesartancileksetil eller placebo med tillegg av andre antihypertensiva etter behov. Blodtrykket ble redusert fra 166/90 til 145/80 mmHg i kandesartangruppen og fra 167/90 til 149/82 mmHg i kontrollgruppen. Det var ingen statistisk signifikant forskjell for det primære endepunktet, ”større kardiovaskulære hendelser” (kardiovaskulær død, ikke-fatale slag og ikke-fatale hjerteinfarkt): Det var 26,7 hendelser per 1 000 pasientår i kandesartangruppen vs 30,0 hendelser per 1 000 pasientår i kontrollgruppen (relative risk 0,89, 95% KI 0,75 til 1,06, $p = 0,19$).

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store, randomiserte, kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoint») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig på grunn av økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Pediatrisk populasjon – hypertensjon

Den antihypertensive effekten av kandesartan ble evaluert hos hypertensive barn i alderen 1 til < 6 år og 6 til < 17 år i to randomiserte, dobbeltblindede multisenter dosebestemmende studier over 4 uker.

Hos barn i alderen 1 til < 6 år, ble 93 pasienter, hvorav 74 % hadde nyresykdom, randomisert til å få en oral dose kandesartancileksetilsuspensjon 0,05, 0,20 eller 0,40 mg/kg én gang daglig. Hovedmetode for analyse var stigningskurve for endring i systolisk blodtrykk (SBT) som en funksjon av dose. SBT og diastolisk blodtrykk (DBT) ble redusert 6,0/5,2 til 12,0/11,1 mmHg fra baseline på tvers av de tre dosene av kandesartancileksetil. Da det ikke var med en placebogruppe er det virkelige omfanget av effekt på blodtrykk fremdeles usikker, noe som gjør det vanskelig å gjøre en endelig vurdering av nytte-risikobalansen for denne aldersgruppen.

Hos barn i alderen 6 til < 17 år ble 240 pasienter randomisert til å få enten placebo eller en lav, medium eller høy dose med kandesartancileksetilsuspensjon i en ratio på 1: 2: 2: 2. Hos barn som veide < 50 kg var dosene kandesartancileksetil 2, 8 eller 16 mg én gang daglig. Hos barn som veide > 50 kg var dosene kandesartancileksetil 4, 16 eller 32 mg én gang daglig.

Kandesartan i sammenslåtte doser reduserte sittende SBT med 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) og sittende DBT ($P = 0,0029$) med 6,6 mmHg, fra baseline. I placebogruppen var det også en reduksjon på 3,7 mmHg i sittende SBT ($P = 0,0074$) og 1,80 mmHg for sittende DBP ($P = 0,0992$) fra baseline. Til tross for den store placeboeffekten var alle individuelle (og sammenslåtte) doser kandesartan signifikant bedre enn placebo. Maksimum respons på reduksjon av blodtrykk hos barn under og over 50 kg ble oppnådd ved doser på henholdsvis 8 mg og 16 mg, og effekten flatet ut etter dette punktet.

Av de som var inkludert var 47 % mørkhudede pasienter (av afrikansk opphav), 29 % var kvinner, gjennomsnittsalder $\pm$ SD var 12,9 $\pm$ 2,6 år. Hos barn i alderen 6 til < 17 år var det en trend med lavere effekt hos mørkhudede pasienter sammenlignet med ikke-mørkhudede pasienter.

Hjertesvikt

Behandling med kandesartancileksetil reduserer mortalitet og hospitalisering på grunn av hjertesvikt og bedrer symptomene hos pasienter med systolisk venstre ventrikkeldysfunksjon som vist i programmet Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM).

Dette placebokontrollerte, dobbeltblindede studieprogrammet med CHF-pasienter (pasienter med kronisk hjertesvikt) i NYHA-klasse II til IV besto av tre separate studier: CHARM-Alternative ($n = 2\,028$) med pasienter med LVEF (venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon) $\leq 40\%$ som ikke ble behandlet med en ACE-hemmer på grunn av intoleranse (hovedsakelig på grunn av hoste, 72 %), CHARM- Added ($n = 2\,548$) med pasienter med LVEF $\leq 40\%$ og behandlet med ACE-hemmer, og CHARM- Preserved ($n = 3\,023$) med pasienter med LVEF $> 40\%$. Pasienter med optimal hjertesviktbehandling som grunnmedisinering ble randomisert til placebo eller kandesartancileksetil (titrert fra 4 mg eller 8 mg én gang daglig til 32 mg én gang daglig eller høyeste tolererte dose, mean dose 24 mg) og fulgt i en periode på 37,7 måneder (median). Etter 6 måneders behandling var 63 % av de pasientene som fremdeles tok kandesartancileksetil (89 %), på måldosen på 32 mg.

Det sammensatte endepunktet ”kardiovaskulær død eller første hospitalisering på grunn av hjertesvikt” ble signifikant redusert med kandesartan sammenlignet med placebo i CHARM-Alternative (hazard ratio (HR) 0,77, 95 % KI 0,67-0,89, $p < 0,001$). Dette tilsvarer en relativ risikoreduksjon på 23 %. Av kandesartan-pasienter 33,0 % (95 % KI: 30,1 til 36,0) og av placebo-pasienter 40,0 % (95 % KI: 37,0 til 43,1) som opplevde dette endepunktet, var den absolutte differansen 7,0 % (95 % KI: 11,2 til 2,8). 14 pasienter måtte behandles i hele studieperioden for å forhindre at én pasient døde av kardiovaskulære årsaker eller ble hospitalisert for behandling av hjertesvikt (Number needed to treat). Det sammensatte endepunktet ”totalmortalitet eller første hospitalisering på grunn av hjertesvikt” ble også signifikant redusert med kandesartan (HR 0,80, 95 % KI 0,70-0,92, $p = 0,001$). Av kandesartan-pasienter 36,6 % (95 % KI: 33,7 til 39,7) og av placebo-pasienter 42,7 % (95 % KI: 39,6 til 45,8) som opplevde dette endepunktet, var den absolutte differansen 6,0 % (95 % KI: 10,3 til 1,8). Både mortalitets- og morbiditetskomponenten av disse sammensatte endepunktene bidro til den positive effekten av kandesartan. Behandling med kandesartancileksetil resulterte i forbedring av NYHA-klasse ($p = 0,008$).

I CHARM-Added ble det sammensatte endepunktet for kardiovaskulær mortalitet for første hospitalisering på grunn av hjertesvikt betydelig redusert med kandesartan sammenlignet med placebo, HR 0,85 (95 % KI: 0,75 til 0,96, $p = 0,011$). Dette tilsvarer en relativ risikoreduksjon på 15 %. Av kandesartan-pasienter, 37,9 % (95 % KI: 35,2 til 40,6) og placebo-pasienter 42,3 % (95 % KI: 39,6 til 45,1) som opplevde dette endepunktet, var den absolutte differansen 4,4 % (95 % KI: 8,2 til 0,6). 23 pasienter måtte behandles i hele studieperioden for å forhindre at én pasient døde av kardiovaskulære årsaker eller ble hospitalisert for behandling av hjertesvikt. Det sammensatte endepunktet for mortalitet uansett årsak eller for første hospitalisering på grunn av hjertesvikt ble også betydelig redusert med kandesartan, HR 0,87 (95 % KI: 0,78 til 0,98, $p = 0,021$). Av kandesartan-pasienter, 42,2 % (95 % KI: 39,5 til 45,0) og placebo-pasienter 46,1 %

(95 % KI: 43,4 til 48,9) som opplevde dette endepunktet, var den absolutte differansen 3,9 % (9 % KI: 7,8 til 0,1). Både mortalitets- og morbiditetskomponentene for disse sammensatte endepunktene bidro til den gunstige virkningen av kandesartan. Behandling med kandesartancileksetil resulterte i forbedret NYHA-funksjonsklasse ($p = 0,020$).

I CHARM-Preserved ble det ikke oppnådd noen statistisk signifikant reduksjon i det sammensatte endepunktet for kardiovaskulær mortalitet eller første hospitalisering på grunn av hjertesvikt, HR 0,89 (95 % KI: 0,77 til 1,03, $p = 0,118$).

Totalmortalitet (all cause) var ikke statistisk signifikant når man så på de enkelte CHARM-studiene for seg. Totalmortalitet ble også vurdert i sammenslåtte pasientpopulasjoner, CHARM-Alternative og CHARM-Added (HR 0,88, 95 % KI 0,79-0,98, $p = 0,018$) og alle tre studiene (HR 0,91, 95 % CI 0,83-1,00, $p = 0,055$).

Den gode effekten av kandesartan var uavhengig av alder, kjønn og samtidig behandling. Kandesartan var også effektiv hos pasienter som tok både betablokkere og ACE-hemmere samtidig, og virkningen ble oppnådd uavhengig av om pasientene tok den ACE-hemmerdosen som er anbefalt i behandlingsguidelines eller ikke.

Hos pasienter med hjertesvikt og nedsatt systolisk venstre ventrikkelfunksjon (LVEF 40 %), reduserer kandesartan systemisk vaskulær motstand og "pulmonary capillary wedge pressure/PCWP" (innkilt lungearterietrykk), øker plasmareninaktivitet og angiotensin II-konsentrasjon, og reduserer aldosteronnivået.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Ved oral administrering blir kandesartancileksetil omdannet til det aktive virkestoffet kandesartan. Absolutt biotilgjengelighet for kandesartan er ca. 40 % etter en oral løsning av kandesartancileksetil. Den relative biotilgjengeligheten av tablettensammensetningen sammenlignet med samme orale løsning er ca. 34 % med svært liten variabilitet. Tablettens beregnede, absolutte biotilgjengelighet er derfor 14 %. Maks serumkonsentrasjon (C_{max}) oppnås 3-4 timer etter tablettinntak. Serumkonsentrasjonen av kandesartan øker lineært med økende doser i det terapeutiske doseringsområdet. Det er ikke observert kjønnsrelaterte forskjeller i farmakokinetikken for kandesartan. Arealet under serumkonsentrasjonskurven (AUC) for kandesartan blir ikke signifikant påvirket av matinntak.

Kandesartan blir sterkt bundet til plasmaprotein (mer enn 99 %). Tilsynelatende distribusjonsvolum for kandesartan er 0,1 l/kg.

Biotilgjengeligheten av kandesartan påvirkes ikke av mat.

Biotransformasjon og eliminasjon

Kandesartan skilles hovedsakelig uforandret ut gjennom urin og galle og omdannes bare i liten grad ved metabolisme i lever (CYP2C9). Tilgjengelige interaksjonsstudier indikerer ingen effekt på CYP2C9 og CYP3A4. Basert på in vitro-data, antas det ikke å forekomme noen interaksjon in vivo med medikamenter med en metabolisme som er avhengig av cytokrom P450-isoenzymer CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Halveringstiden for kandesartan er ca. 9 timer. Det er ingen akkumulering ved gjentatt dosering.

Total plasma clearance for kandesartan er omtrent 0,37 ml/min./kg, med renal clearance på omtrent 0,19 ml/min/kg. Renal eliminasjon av kandesartan skjer via glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Etter en oral dose av ^{14}C -merket kandesartancileksetil blir ca. 26 % utskilt i urin som kandesartan og 7 % som inaktiv metabolitt, mens ca. 56 % gjenfinnes i feces som kandesartan og 10 % som inaktiv metabolitt.

Farmakokinetikk i spesielle pasientpopulasjoner

Hos eldre pasienter (over 65 år) øker både C_{max} og AUC med ca. 50 % og 80 % resp. i kandesartan sammenlignet med yngre pasienter. Imidlertid er blodtrykkets respons og insidensen av bivirkninger etter en gitt dose av Candesartan Medical Valley sammenlignbar for yngre og eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon økte C_{max} og AUC for kandesartan ved gjentatt dosering med 50 % resp. 70 %, men var uforandret sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Tilsvarende forandring hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon var 50 % resp. 110 %. Den terminale halveringstiden for kandesartan ble omtrent fordoblet hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon. AUC for kandesartan hos hemodialysebehandlede pasienter var sammenlignbar med hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon.

I to studier, som begge omfattet pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon, ble det observert en økning i gjennomsnitts AUC for kandesartan på ca 20 % i den ene studien og 80 % i den andre studien (se pkt. 4.2). Det er ingen erfaring med pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

De farmakokinetiske egenskapene til kandesartan ble evaluert hos hypertensive barn i alderen 1 til < 6 år og 6 til < 17 år i to enkelt-dose farmakokinetikkstudier.

Hos barn i alderen 1 til < 6 år, fikk 10 barn, som veide 10 til < 25 kg, en enkeltdose på 0,2 mg/kg med mikstur, suspensjon. Det var ingen sammenheng mellom C_{max} og AUC med alder og vekt. Ingen clearancedata ble samlet, derfor er sammenhengen mellom clearance og vekt/alder i denne populasjonen ikke kjent.

Hos barn i alderen 6 til < 17 år, fikk 22 barn en enkeltdose på 16 mg som en tablett. Det var ingen sammenheng mellom C_{max} og AUC med alder. Derimot ser det ut som det er en signifikant sammenheng mellom vekt og C_{max} ($p = 0,012$) og AUC ($p = 0,011$). Ingen clearancedata ble samlet, derfor er sammenhengen mellom clearance og vekt/alder i denne populasjonen ikke kjent.

Barn > 6 år hadde eksponering lik som for voksne som fikk samme dose.

Farmakokinetikken til kandesartancileksetil er ikke studert hos pediatriske pasienter < 1 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen ting som tyder på unormal systemisk toksisitet eller målorgantoksisitet ved klinisk relevante doser. I prekliniske sikkerhetsstudier utført på mus, rotter, hunder og aper hadde høye doser med kandesartan effekter på nyrer og på røde celleparametere. Kandesartan førte til en reduksjon av røde blodcelleparametere (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Virkninger på nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuler; økte plasmakonsentrasjoner av urea og kreatinin) ble indusert av kandesartan. Dette kan være sekundært til den hypotensive effekten som førte til endringer i nyreperfusjon. I tillegg fremkalte kandesartan hyperplasi/hypertrofi i de jukstaglomerulære cellene. Disse endringene ble antatt forårsaket av den farmakologiske virkningen til kandesartan. Ved behandlingsdoser med kandesartan hos mennesker ser det ikke ut til at hyperplasi/hypertrofi av de jukstaglomerulære cellene i nyrene har noen betydning.

I prekliniske studier på normotensive nyfødte og juvenile rotter ga kandesartan en reduksjon i kroppsvekt og vekt av hjerte. Som hos voksne dyr, ansees disse effektene å skyldes den farmakologiske virkningen til kandesartan. Ved den laveste dosen på 10 mg/kg var eksponering av kandesartan på mellom 12 - 78 ganger høyere enn nivåene funnet hos barn i alderen 1 til < 6 år som fikk kandesartancileksetil i en dose på 0,2 mg/kg, og 7-54 ganger høyere enn de som ble funnet hos barn i alderen 6 til < 17 år som fikk kandesartancileksetil i en dose på 16 mg. Siden

et nulleffektnivå (NOEL) ikke ble identifisert i disse studiene, er sikkerhetsmarginen for effekter på vekt av hjerte og den kliniske relevansen til disse funnene ikke kjent.

Fostertoksisitet er observert sent i svangerskapet (se pkt. 4.6).

Data fra *in vitro*- og *in vivo*-mutagenisitetstesting indikerer at kandesartan ikke vil ha mutagen eller klastogen aktivitet under klinisk bruk.

Det er ikke observert karsinogenitet.

Renin-angiotensin-aldosteron-systemet spiller en avgjørende rolle for utvikling av nyrene i in utero. Hemming av renin angiotensin-aldosteron-systemet er vist å føre til unormal utvikling av nyrer hos veldig unge mus. Administrering av legemidler som virker direkte på renin angiotensin aldosteron- systemet kan endre normal utvikling av nyrer. Derfor bør barn under 1 år ikke få kandesartan (se pkt. 4.3).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Hydroksypropylcellulose
Karmellosekalsium
Makrogol 8000
Magnesiumstearat
Rød jernoksid (E 172) (8 mg, 16 mg og 32 mg)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er tilgjengelige i følgende pakninger:

Pakningsstørrelser 4 mg:

PVC/Aluminiumblister: 28, 30, 56, 98 tabletter

HDPE-bokser med PP-lokk med integrert silikagel tørkemiddel: 98, 100, 105, 110 tabletter

Pakningsstørrelser 8 mg:

PVC/Aluminiumblister: 28, 30, 98, 100, 105 tabletter

HDPE-bokser med PP-lokk med integrert silikagel tørkemiddel: 98, 100, 105, 110, 200, 250, 500, 505 tabletter

Pakningsstørrelser 16 mg:

PVC/Aluminiumblister: 28, 30, 98, 100, 105 tabletter

HDPE-bokser med PP-lokk med integrert silikagel tørkemiddel: 98, 100, 105, 110, 200, 250, 500, 505 tabletter

Pakningsstørrelser 32 mg:

PVC/Aluminiumblister: 28, 98, 100 tabletter

HDPE-bokser med PP-lokk med integrert silikagel tørkemiddel: 98, 100, 105, 110 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

22-15054
22-15055
22-15056
22-15057

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. januar 2025
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

30.01.2025