

1. LEGEMIDLETS NAVN

Candesartan Sandoz 4 mg tabletter
Candesartan Sandoz 8 mg tabletter
Candesartan Sandoz 16 mg tabletter
Candesartan Sandoz 32 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 4 mg kandesartancileksetil.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 70,24 mg laktose (som monohydrat) og opptil 0,003 mg (0,0001 mmol) natrium.

Hver tablett inneholder 8 mg kandesartancileksetil.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 66,09 mg laktose (som monohydrat) og opptil 0,003 mg (0,0001 mmol) natrium.

Hver tablett inneholder 16 mg kandesartancileksetil.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 132,18 mg laktose (som monohydrat) og opptil 0,006 mg (0,0003 mmol) natrium.

Hver tablett inneholder 32 mg kandesartancileksetil.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 264,35 mg laktose (som monohydrat) og opptil 0,012 mg (0,0005 mmol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

4 mg tabletter:

Hvit, rund, bikonveks tablett, med 4 preget på den ene siden og delestrek på den andre siden.

8 mg tabletter:

Rosa, marmorert, bikonveks tablett, med 8 preget på den ene siden og delestrek på den andre siden.

16 mg tabletter:

Rosa, marmorert, bikonveks tablett, med 16 preget på den ene siden og delestrek på den andre siden.

32 mg tabletter:

Rosa, marmorert, bikonveks tablett, med 32 preget på den ene siden og delestrek på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Candesartan Sandoz er indisert til:

- 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 angiotensinkonverterende enzym (ACE) - hemmere ikke tolereres, eller som tilleggshandling 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 ved hypertensjon

Anbefalt startdose og vanlig vedlikeholdsdose er 8 mg Candesartan Sandoz én gang daglig. Mesteparten av den antihypertensive effekten oppnås innen 4 uker etter behandlingsstart. Hos noen pasienter hvor blodtrykket ikke kontrolleres tilstrekkelig kan dosen økes ytterligere til 16 mg én gang daglig, maksimalt 32 mg én gang daglig. Behandlingen må justeres i henhold til blodtrykksresponsen. Candesartan kan også administreres sammen med andre antihypertensive legemidler (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Tillegg av hydroklortiazid er vist å ha tilleggseffekt på hypertensjon med forskjellige doser med Candesartan Sandoz.

Eldre

Ingen justering av startdosen er nødvendig hos eldre pasienter.

Pasienter med intravaskulært volumdepleksjon

En startdose på 4 mg kan vurderes hos pasienter med risiko for hypotensjon, f.eks. pasienter med mulig volumtap (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Startdosen er 4 mg hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter som får hemodialyse. Dosen skal titreres i henhold til responsen. Det er begrenset med erfaring hos 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 hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosen kan justeres i henhold til responsen. Candesartan Sandoz er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og/eller kolestase (se pkt. 4.3 og 5.2).

Svarte pasienter

Den antihypertensive effekten av Candesartan er mindre hos svarte pasienter enn hos ikke-svarte pasienter. Opptitrering av Candesartan og samtidig behandling kan derfor være nødvendig oftere for å oppnå blodtrykkskontroll hos svarte pasienter, sammenlignet med ikke-svarte pasienter (se pkt. 5.1).

Pediatrik populasjon

Barn og ungdom i alderen 6 til <18 år:

Anbefalt startdose er 4 mg en gang daglig.

Hos pasienter som ikke har tilstrekkelig kontrollert blodtrykk:

- Barn og ungdom < 50 kg: dosen kan økes til maks 8 mg daglig.
- Barn og ungdom > 50 kg: dosen kan først økes til 8 mg daglig og deretter til 16 mg daglig ved behov.

Dose over 32 mg har ikke blitt undersøkt hos pediatriske pasienter.

Blodtrykkssenkende effekt oppnås innen 4 uker.

Behandling med Candesartan Sandoz skal initieres under nøye overvåking til barn med mulig intravaskulært volumdeplasjon (f.eks. pasienter behandlet med diuretika, særlig de med nedsatt nyrefunksjon). En lavere startdose enn det som er anbefalt, bør vurderes (se pkt. 4.4).

Kandesartan har ikke blitt undersøkt hos barn med glomerulær filtrasjonshastighet under 30 ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.4).

Svarte pediatrike pasienter:

Den antihypertensive effekten av kandesartan er mindre hos svarte pediatrike pasienter sammenlignet med ikke-svarte pediatrike pasienter (se pkt. 5.1).

Barn i alderen 1 til <6 år:

Sikkerhet og effekt hos barn i alderen 1 til <6 år har ikke ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Candesartan Sandoz er kontraindisert til barn i alderen <1 år (se pkt. 4.3).

Dosering ved hjertesvikt

Den vanlige anbefalte startdosen av Candesartan Sandoz er 4 mg én gang daglig. Opptitrering til måldosen på 32 mg én gang daglig (maksimal dose) eller høyeste tolererte dose gjøres ved å doble dosen med minst 2 ukers mellomrom (se pkt. 4.4). Evaluering av pasienter med hjertesvikt bør alltid omfatte vurdering av nyrefunksjon inkludert overvåking av serumkreatinin og kalium.

Candesartan Sandoz kan administreres sammen med annen hjertesviktbehandling, inkludert ACE-hemmere, betablokkere, diuretika og digitalis eller en kombinasjon av disse legemidlene. Candesartan Sandoz kan administreres sammen med en ACE-hemmer hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt til tross for optimal standard hjertesviktbehandling når mineralkortikoidreseptorantagonister ikke tolereres. Kombinasjon av en ACE-hemmer, et kaliumsparende diuretikum og Candesartan Sandoz anbefales ikke, og bør kun vurderes etter en grundig vurdering av potensiell nytte og risiko (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Spesielle pasientpopulasjoner

Ingen justering av startdosen er nødvendig hos eldre pasienter eller hos pasienter med intravaskulært volumtap, nedsatt nyrefunksjon eller mild til moderat nedsatt leverfunksjon.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Candesartan Sandoz hos barn i alderen 0–18 år har ennå ikke blitt fastslått til behandling av hjertesvikt. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk

Candesartan Sandoz skal tas én gang daglig med eller uten mat.

Biotilgjengeligheten ved Candesartan Sandoz påvirkes ikke av matinntak.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon og/eller kolestase.

- Samtidig bruk av Candesartan Sandoz og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Barn i alderen <1 år (se pkt. 5.3).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Som for andre midler som hemmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan endringer i nyrefunksjonen forekomme hos utsatte pasienter som behandles med Candesartan Sandoz.

Når Candesartan Sandoz brukes hos hypertensive pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk kontroll av serumkalium og -kreatinin. Det er begrenset med erfaring hos pasienter med svært alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt (kreatininclearance <15 ml/min). Hos disse pasientene må Candesartan Sandoz titreres nøye med nøye kontroll av blodtrykket.

Evaluering av hjertesviktpasienter skal omfatte periodiske vurderinger av nyrefunksjonen, spesielt hos eldre over 75 år og pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Under dosetitrering av Candesartan Sandoz anbefales overvåkning av serumkreatinin og -kalium. Kliniske forsøk med hjertesviktpasienter inkluderte ikke pasienter med serumkreatinin >265 mikromol/l (>3 mg/dl).

Samtidig behandling med ACE-hemmer ved hjertesvikt

Risiko for bivirkninger, spesielt hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), kan øke når Candesartan Sandoz brukes i kombinasjon med en ACE-hemmer (se pkt. 4.8). Trippelkombinasjon av en ACE-hemmer, en mineralkortikoidreseptorantagonist og kandesartan anbefales heller ikke. Bruk av denne kombinasjonen må kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

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

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade 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 det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hemodialyse

Under dialyse kan blodtrykket være spesielt følsomt for AT1-reseptorblokkade som følge av redusert plasmavolum og aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Hos pasienter som får hemodialyse, må Candesartan Sandoz derfor titreres nøye med nøye overvåkning av blodtrykket.

Nyrearteriastenose

Andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, inkludert angiotensin II reseptorantagonister (AIIIRA), kan øke blodurea og serumkreatinin hos pasienter med tosidig nyrearteriastenose eller stenose av arterien til en enslig nyre.

Nyretransplantasjon

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

Hypotensjon

Hos hjertesviktpasienter kan hypotensjon forekomme under behandlingen med Candesartan Sandoz. Som beskrevet for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan hypotensjon også forekomme hos hypertensive pasienter med intravaskulært volumtap, f.eks. pasienter som får høydose diuretika.

Forsiktighet må utvises ved oppstart av behandlingen og korrigerende av hypovolemi må forsøkes.

Anestesi og kirurgi

Under anestesi og kirurgi kan hypotensjon forekomme hos pasienter som behandles med angiotensin II-antagonister, på grunn av blokkering av renin-angiotensin-systemet. I svært sjeldne tilfeller kan hypotensjonen være alvorlig og kreve bruk av intravenøse væsker og/eller vasopressorer.

Aorta- og mitralklaffstenose (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati)

Som med andre vasodilatorer, bør det utvises spesiell forsiktighet hos pasienter med hemodynamisk relevant aorta- eller mitralklaffstenose (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati).

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensive legemidler som virker ved å hemme renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Candesartan Sandoz anbefales derfor ikke til denne populasjonen.

Hyperkalemi

Basert på erfaring med bruk av andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan samtidig bruk av Candesartan Sandoz og kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige salterstatninger eller andre legemidler som kan øke kaliumnivået (f.eks. heparin, kotrimoksazol, også kjent som trimetoprim/sulfametoksazol), føre til forhøyet serumkalium hos hypertensive pasienter. Overvåking av kalium bør foretas etter behov.

Hos hjertesviktpasienter som behandles med Candesartan Sandoz, kan hyperkalemi oppstå. I dette tilfelle anbefales periodisk kontroll av serumkalium. Samtidig inntak av Candesartan Sandoz sammen med ACE-hemmere og kaliumsparende diuretika (f. eks. spironolakton) anbefales ikke og bør vurderes kun etter nøye evaluering av nytte- og risiko.

Generelle advarsler

Hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av renin-angiotensin-aldosteron-systemets aktivitet (f.eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert nyrearteriestenose), er behandling med andre legemidler som påvirker dette systemet, blitt assosiert med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt. Muligheten for lignende effekter kan ikke utelukkes med angiotensin II-reseptorantagonister. Som med alle antihypertensive legemidler, kan et kraftig blodtrykksfall hos pasienter med iskemisk kardiopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom føre til myokardinfarkt eller slag.

Den antihypertensive effekten av kandesartan kan forsterkes av andre legemidler med blodtrykkssenkende egenskaper, enten forskrevet som antihypertensivum eller for andre indikasjoner.

Graviditet

Angiotensin II-reseptorantagonister (AIIIRA) bør ikke initieres ved graviditet. Med mindre fortsatt behandling med angiotensin II-reseptorantagonister anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under

graviditet. Hvis graviditet påvises, bør behandling med angiotensin II-reseptorantagonister avbrytes umiddelbart, og hvis det er hensiktsmessig, bør alternativ behandling startes (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).

Pediatrik populasjon (inkludert pasienter med nedsatt nyrefunksjon)

Kandesartan er ikke undersøkt hos barn med glomerulær filtrasjonshastighet under 30 ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.2).

Behandling med Candesartan Sandoz skal initieres under nøye overvåking til barn med mulig intravaskulært volumdepleksjon (f.eks. pasienter behandlet med diuretika, særlig de med nedsatt nyrefunksjon). En lavere startdose enn det som er anbefalt bør vurderes (se pkt. 4.2).

Advarsler vedrørende hjelpestoffer

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Forbindelser som er undersøkt i kliniske farmakokinetiske studier omfatter hydroklortiazid, warfarin, digoksin, orale prevensjonsmidler (dvs. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin og enalapril. Det er ikke påvist noen klinisk signifikante interaksjoner med disse legemidlene.

Samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige salterstatninger eller andre legemidler som kan øke kaliumnivået (f.eks. heparin), føre til forhøyet serumkalium. Overvåking av kalium bør foretas etter behov (se pkt. 4.4).

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) med AII-reseptorantagonister, ACE-hemmere eller aliskiren

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

Reversible økninger i konsentrasjonen av serumlitium og toksisitet er rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. En lignende effekt kan forekomme med AIIRA. Det anbefales ikke samtidig bruk av kandesartan og litium. Hvis kombinasjonen er nødvendig, anbefales nøye overvåking av serumlitium

Når AIIRA gis sammen med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) (dvs. selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre (>3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan den antihypertensive effekten svekkes.

Som med ACE-hemmere, kan samtidig bruk av AIIRA og NSAID øke risikoen for en forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, og forhøyet serumkalium, spesielt hos pasienter som allerede har dårlig nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienten må få nok væske og overvåking av nyrefunksjonen bør vurderes, både etter behandlingsstart og regelmessig senere.

Pediatriisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av angiotensin II-antagonister er ikke anbefalt i første trimester av graviditeten (se pkt. 4.4). Bruk av angiotensin II-antagonister er kontraindisert i andre og tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk evidens for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester gir økt risiko for teratogenese, men en svakt økt risiko kan ikke utelukkes. Selv om det ikke foreligger kontrollerte epidemiologiske data om risikoen med AIIRA, kan det være en lignende risiko forbundet med denne legemiddelklassen. Med mindre videre bruk AIIRA anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet påvises, bør behandlingen med AIIRA avbrytes umiddelbart, og hvis det er hensiktsmessig, bør alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AIIRA i andre og tredje trimester kan føre til human føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket ossifikasjon av skalle) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) (se også pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjonen og kranium anbefales hvis fosteret er blitt eksponert for AIIRA i andre eller tredje trimester av graviditeten. Spedbarn bør observeres nøye med tanke på hypotensjon hvis moren har brukt AIIRA under graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Det foreligger ingen informasjon om bruken av Candesartan Sandoz under amming, og Candesartan Sandoz anbefales derfor ikke. Alternativ behandling med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming er å foretrekke, spesielt ved amming av nyfødte eller premature barn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Effekten av kandesartancileksetil på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner er ikke undersøkt. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner er det viktig å huske at svimmelhet eller tretthet kan forekomme under behandlingen med Candesartan Sandoz.

4.8 Bivirkninger

Behandling av hypertensjon

I kontrollerte kliniske studier var bivirkningene milde og forbigående. Den totale insidensen av bivirkninger var ikke assosiert med dose eller alder. Seponering av behandlingen på grunn av bivirkninger var tilsvarende med kandesartancileksetil (3,1 %) og placebo (3,2 %).

I en gruppert analyse av kliniske studiedata på hypertensive pasienter ble bivirkninger med kandesartancileksetil definert som en insidens av bivirkninger relatert til kandesartancileksetil, som var minst 1 % høyere enn insidensen som ses ved placebo. Etter denne definisjonen var de vanligste rapporterte bivirkningene svimmelhet/ørhet, hodepine og luftveisinfeksjon.

Tabellen nedenfor nevner bivirkningene fra kliniske studier og erfaringer etter markedsføring

Frekvensen som brukes i tabellene i pkt. 4.8 er:

svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Luftveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Leukopeni, neutropeni og agranulocytose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært sjeldne	Hyperkalemi, hyponatremi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet/ørhet, hodepine
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært sjeldne	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært sjeldne	Kvalme
	Ikke kjent	Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Økte leverenzymmer, unormal nyrefunksjon eller hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	Svært sjeldne	Angioødem, utslett, elveblest, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært sjeldne	Ryggsmerter, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Nedsatt nyrefunksjon inkludert nyresvikt hos mottagelige pasienter (se pkt. 4.4)

Laboratoriefunn

Generelt sett ble det ikke sett noen klinisk viktig påvirkning av kandesartancileksetil på rutinemessige laboratorieverdier. Som med andre hemmere av renin-angiotensin-aldosteron-systemet, er det sett en liten reduksjon i hemoglobin. Ingen rutinemessig kontroll av laboratorieverdier er vanligvis nødvendig hos pasienter som tar Candesartan Sandoz. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales imidlertid periodisk kontroll av serumkalium og -kreatinin.

Pediatrik 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. $\geq 1/1000$ til $1/100$) hos barn og “svært sjeldne” ($< 1/10\ 000$) hos voksne.
- Sinusarytmi, nasofaryngitt, pyreksi er “vanlig” (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 pediatrike pasienter skiller seg ikke vesentlig fra sikkerhetsprofilen hos voksne.

Behandling av hjertesvikt

Bivirkningsprofilen til kandesartancileksetil hos hjertesviktpasienter var samsvarende med legemiddelets farmakologi og pasientenes helsetilstand. I det kliniske CHARM-programmet, som sammenlignet kandesartancileksetil i doser på opptil 32 mg (n=3803) med placebo (n=3796), ble behandlingen seponert på grunn av bivirkninger hos 21,0 % av pasientene som fikk kandesartancileksetil, og hos 16,1 % av pasientene som fikk placebo. De vanligst rapporterte bivirkningene var hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon. Disse hendelsene var vanligere hos pasienter over 70 år, diabetikere eller personer som tok andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, særlig en ACE-hemmer og/eller spironolakton.

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

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Leukopeni, neutropeni og agranulocytose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hyperkalemi
Nevrologiske sykdommer	Svært sjeldne	Svimmelhet, hodepine
Karsykdommer	Vanlige	Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært sjeldne	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært sjeldne	Kvalme
	Ikke kjent	Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Økte leverenzymmer, unormal nyrefunksjon eller hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	Svært sjeldne	Angioødem, utslett, elveblest, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært sjeldne	Ryggsmerter, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Nedsatt nyrefunksjon inkludert nyresvikt hos mottagelige pasienter (se pkt. 4.4)

Laboratoriefunn

Hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon er vanlig hos pasienter som behandles med Candesartan Sandoz for indikasjonen hjertesvikt. Periodisk kontroll av serumkreatinin og -kalium anbefales (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

Basert på de farmakologiske egenskapene er hovedeffekten av en overdose sannsynligvis symptomatisk hypotensjon og svimmelhet. Enkeltrapper beskriver restituering uten komplikasjoner etter overdoser (på opptil 672 mg kandesartancileksetil).

Behandling

Hvis symptomatisk hypotensjon oppstår, skal symptomatisk behandling initieres og vitale tegn overvåkes. Pasienten skal plasseres liggende med beina opp. Hvis dette ikke er tilstrekkelig, skal plasmavolumet økes ved infusjon av f.eks. isoton saltløsning. Sympatomimetika kan gis hvis tiltakene nevnt over, ikke er tilstrekkelig.

Kandesartancileksetil fjernes ikke via hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-antagonister, vanlige, ATC-kode: C09CA06.

Virkningsmekanisme

Angiotensin II er det primære vasoaktive hormonet i renin-angiotensin-aldosteron-systemet, og spiller en rolle i patofysiologien for hypertensjon, hjertesvikt og andre hjerte-karsykdommer. Det har også en rolle i patogenesen for hypertrofi og skader på målorganene. De viktigste fysiologiske effektene av angiotensin II, f.eks. vasokonstriksjon, aldosteronstimulering, regulering av salt og vannhomeostase og stimulering av celleteilveksten, medieres via type 1-reseptoren (AT1).

Kandesartancileksetil er et prodrug som er egnet til peroral bruk. Det omdannes raskt til det virksomme stoffet, kandesartan, ved esterhydrolyse under absorpsjon fra mage-tarmkanalen. Kandesartan er en AIIRA, som bindes selektivt til AT1-reseptorer, med tett binding og langsom dissosiasjon fra reseptoren. Det har ingen agonistaktivitet.

Farmakodynamiske effekter

Kandesartan hemmer ikke ACE, som omdanner angiotensin I til angiotensin II og bryter ned bradykinin. Det er ingen effekt på ACE og ingen potensering av bradykinin eller substans P. I kontrollerte kliniske studier som sammenlignet kandesartancileksetil med ACE-hemmere, var forekomsten av hoste lavere hos pasienter som fikk kandesartancileksetil. Kandesartan binder seg ikke til eller blokkerer andre hormonreseptorer eller ionekanaler som er kjent for å ha betydning for hjerte-karfunksjonen. Antagonismen av angiotensin II-reseptorene (AT1) fører til en doserelatert økning av plasmanivået av renin, angiotensin I og angiotensin II, og en reduksjon av plasmakonsentrasjonen av aldosteron.

Klinisk effekt og sikkerhet

Hypertensjon

Kandesartan gir en doseavhengig, langtidsvirkende reduksjon i det arterielle blodtrykket. Den antihypertensive effekten skyldes minsket systemisk perifer motstand, mens hjerterytmen ikke påvirkes. Det er ingen indikasjon på alvorlig eller forsterket hypotensjon etter første dose, eller rebound-effekt etter seponering av behandlingen.

Etter administrering av en enkeltdose kandesartancileksetil, vil den antihypertensive effekten vanligvis inntreffe i løpet av 2 timer. Med fortsatt behandling vil det meste av reduksjonen i blodtrykket med en gitt dose vanligvis oppnås innen fire uker, og opprettholdes med langvarig behandling. Ifølge en metaanalyse er gjennomsnittlig tilleggseffekt av en doseøkning fra 16 mg til 32 mg én gang daglig liten. Tar man den interindividuelle variabiliteten med i betraktning, kan man forvente mer enn gjennomsnittlig effekt hos noen pasienter. Kandesartancileksetil én gang daglig gir effektiv og jevn blodtrykksreduksjon over 24 timer med liten forskjell mellom maksimal og «trough»-effekt over doseintervallet. Den antihypertensive effekten og toleransen av kandesartan og losartan ble sammenlignet i to randomiserte, dobbeltblinde studier med totalt 1268 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, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Når kandesartancileksetil gis sammen med hydroklortiazid, har dette en additiv effekt på blodtrykksreduksjonen. Det er også sett en økt antihypertensiv effekt når kandesartancileksetil kombineres med amlodipin eller felodipin.

Legemidler som blokkerer renin-angiotensin-aldosteron-systemet, har mindre uttalt antihypertensiv effekt hos svarte pasienter (vanligvis en lav-renin-populasjon) enn hos ikke-svarte pasienter. Dette gjelder også kandesartancileksetil. I en åpen klinisk studie med 5156 pasienter med diastolisk hypertensjon var blodtrykksreduksjonen under behandling med kandesartancileksetil signifikant mindre hos svarte enn hos ikke-svarte pasienter (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartan øker renal blodgjennomstrømning og har ingen effekt på 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, ga antihypertensiv behandling med kandesartancileksetil redusert urinalbuminutskillelse (albumin/kreatinin-ratio, gjennomsnitt 30 %, 95 % CI 15–42 %). Det er foreløpig ingen data om effekten av kandesartancileksetil på progresjon til 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 4937 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 gruppen som fikk kandesartancileksetil, 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 myokardinfarkt). Det var 26,7 hendelser per 1000 pasientår i gruppen som fikk kandesartancileksetil, versus 30,0 hendelser per 1000 pasientår i kontrollgruppen (relativ risiko 0,89, 95 % CI 0,75 til 1,06, $p = 0,19$).

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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.

Pediatrik populasjon

Den antihypertensive effekten av kandesartancileksetil ble undersøkt hos barn med hypertensjon i alderen 1 til <6 år og 6 til <17 år i to randomiserte, dobbeltblindede, multisenter studier i 4 uker.

Hos barn i alderen 1 til <6 år ble 93 barn, hvorav 74 % hadde nyresykdom, randomisert til å få orale doser av kandesartancileksetil suspensjon på 0,05, 0,20 eller 0,40 mg/kg en gang daglig.

Analysemetoden var «slope of change» i systolisk blodtrykk som en funksjon av dose. Systolisk og diastolisk blodtrykk ble redusert med 6,0/5,2 til 12,0/11,1 mmHg fra baseline. Dette gjaldt for alle tre styrkene. Siden det ikke var tatt med placebogruppe i studien, forble omfanget av effekten på blodtrykket usikkert, noe som gjør det vanskelig å konkludere med nytte- og risiko for denne aldersgruppen.

Hos barn og ungdom i alderen 6 til <17 år ble 240 pasienter randomisert til å motta enten placebo eller lav, medium og høy dose av kandesartancileksetil med en ratio 1:2:2:2. Barn og ungdom <50 kg fikk kandesartancileksetildose på 2, 8 eller 16 mg en gang daglig, og barn og ungdom >50 kg fikk kandesartancileksetildose på 4, 16 eller 32 mg en gang daglig. Kandesartancileksetil reduserte systolisk blodtrykk med 10,2 mmHg ($P<0,0001$) og diastolisk blodtrykk med 6,6 mmHg ($P=0,0029$) fra baseline.

Det var også en reduksjon av blodtrykk i placebogruppen: 3,7 mmHg ($p=0,0074$) for systolisk blodtrykk og 1,80 mmHg ($p=0,0992$) for diastolisk blodtrykk. Til tross for den store placeboeffekten, var resultatene i kontrollgruppen signifikant høyere. Maksrespons i blodtrykkreduksjon hos barn >50 kg ble nådd med 8 mg og 16 mg doser.

Av de som deltok i studien var det 47 % svarte og 29 % kvinnelige pasienter. Gjennomsnittsalder \pm SD var 12,9 år \pm 2,6. Hos barn i alderen 6 til <17 år var det en tendens til mindre effekt på blodtrykket blant svarte pasienter sammenlignet med ikke-svarte 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 studien «Candesartan cilexetil in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity» (CHARM). Denne placebokontrollerte, dobbeltblinde studien med pasienter med kronisk hjertesvikt (CHF) i NYHA-klasse II–IV besto av tre separate studier: CHARM-Alternative ($n=2028$) med pasienter med LVEF ≤ 40 % som ikke ble behandlet med ACE-hemmer på grunn av intoleranse (hovedsakelig på grunn av hoste, 72 %), CHARM-Added ($n=2548$) med pasienter med LVEF ≤ 40 % som ble behandlet med ACE-hemmer, og CHARM-Preserved ($n=3023$) med pasienter med LVEF >40 %. Pasienter med optimal hjertesviktbehandling ved baseline 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, gjennomsnittlig dose 24 mg) og fulgt i en periode på 37,7 måneder (median). Etter 6 måneders behandling var 63 % av pasientene som fremdeles tok kandesartancileksetil (89 %), på måldosen på 32 mg.

I CHARM-Alternative ble det sammensatte endepunktet kardiovaskulær død eller første hospitalisering på grunn av hjertesvikt signifikant redusert med kandesartancileksetil sammenlignet med placebo (HR (Hazard Ratio) 0,77, 95 % CI 0,67–0,89, $p < 0,001$). Dette tilsvarer en reduksjon i relativ risiko på 23 %. 33,0 % (95 % KI: 30,1 til 36,0) av kandesartanpasientene og 40,0 % (95 % KI: 37,0 til 43,1) av placebopasientene nådde dette endepunktet, absolutt forskjell var 7,0 % (95 % KI: 11,1 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. Det sammensatte endepunktet "total mortalitet eller første hospitalisering på grunn av hjertesvikt" ble også signifikant redusert med kandesartancileksetil (HR 0,80, 95 % CI 0,70–0,92, $p = 0,001$). 36,6 % (95 % KI: 33,7 til 39,7) av kandesartanpasientene og 42,7 % (95 % KI: 39,6 til 45,8) av placebopasientene nådde dette endepunktet, absolutt forskjell var 6,0 % (95 % KI: 10,3 til 1,8). Både mortalitets- og morbiditetskomponenten (hospitalisering på grunn av hjertesvikt) av disse sammensatte endepunktene bidro til den positive effekten av kandesartancileksetil. Behandling med kandesartancileksetil ga en forbedring av NYHA-klasse ($p = 0,008$).

I CHARM-Added ble det sammensatte endepunktet "kardiovaskulær død eller første hospitalisering på grunn av hjertesvikt" signifikant redusert med kandesartancileksetil sammenlignet med placebo (HR 0,85, 95 % KI 0,75–0,96, $p = 0,011$). Dette tilsvarer en reduksjon i relativ risiko på 15 %. 37,9 % (95 % KI: 35,2 til 40,6) av kandesartanpasientene og 42,3 % (95 % KI: 39,6 til 45,1) av placebopasientene nådde dette endepunktet, absolutt forskjell var 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 "total mortalitet eller første hospitalisering på grunn av hjertesvikt" ble også signifikant redusert med kandesartancileksetil (HR 0,87, 95 % KI 0,78–0,98, $p = 0,021$). 42,2 % (95 % KI: 39,5 til 45,0) av kandesartanpasientene og 46,1 % (95 % KI: 43,4 til 48,9) av placebopasientene nådde dette endepunktet, absolutt forskjell var 3,9 % (95 % KI: 7,8 til 0,1). Både mortalitets- og morbiditetskomponenten av disse sammensatte endepunktene bidro til den positive effekten av kandesartancileksetil. Behandling med kandesartancileksetil ga en forbedring av NYHA-klasse ($p = 0,020$).

I CHARM-Preserved fikk man ingen statistisk signifikant reduksjon i det sammensatte endepunktet "kardiovaskulær død eller første hospitalisering på grunn av hjertesvikt" (HR 0,89, 95 % KI 0,77–1,03, $p = 0,118$).

Total mortalitet var ikke statistisk signifikant når man så på de enkelte CHARM-studiene for seg. Total mortalitet ble også vurdert i sammenslåtte populasjoner, CHARM-Alternative og CHARM-Added (HR 0,88, 95 % CI 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 på kardiovaskulær mortalitet og hospitalisering på grunn av hjertesvikt var uavhengig av alder, kjønn og samtidig behandling. Kandesartan var også effektivt hos pasienter som tok både betablokkere og ACE-hemmere samtidig, og virkningen ble oppnådd uavhengig av om pasienten tok ACE-hemmerdosen som er anbefalt i behandlingsretningslinjene.

Hos pasienter med hjertesvikt og nedsatt systolisk venstre ventrikkelfunksjon ($LVEF \leq 40\%$) reduserer kandesartancileksetil systemisk vaskulær motstand og PCWP (Pulmonary Capillary Wedge Pressure – innkilt lungearterietrykk), øker plasmareninaktivitet og angiotensin II-konsentrasjon og reduserer aldosteronnivået.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Etter peroral administrering omdannes kandesartancileksetil til det aktive virkestoffet kandesartan. Absolutt biotilgjengelighet for kandesartan er cirka 40 % etter en peroral løsning av kandesartancileksetil. Den relative biotilgjengeligheten av tablettformuleringen sammenlignet med den samme perorale løsningen er cirka 34 % med svært liten variabilitet. Den estimerte absolute biotilgjengeligheten av tablettene 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. AUC for kandesartan påvirkes ikke signifikant av mat.

Kandesartan er i stor grad bundet til plasmaprotein (over 99 %). Tilsynelatende distribusjonsvolum er 0,1 l/kg.

Biotilgjengeligheten av kandesartan påvirkes ikke av matinntak.

Biotransformasjon og eliminasjon

Kandesartan utskilles hovedsakelig uforandret gjennom urin og galle og bare i liten grad ved metabolisme i lever (CYP2C9). Tilgjengelige interaksjonsstudier indikerer ingen effekt på CYP2C9 og CYP3A4. Basert på *in vitro*-data forventes det ikke å oppstå interaksjoner *in vivo* med legemidler som metaboliseres over isoenzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP 2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 i cytokrom P450. Kandesartans terminale halveringstid er cirka 9 timer. Det er ingen akkumulering ved gjentatt dosering.

Total plasmaclearance av kandesartan er cirka 0,37 ml/min/kg, med renal clearance på cirka 0,19 ml/min/kg. Renal utskillelse av kandesartan skjer både via glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Etter en peroral dose av ¹⁴C-merket kandesartancileksetil blir cirka 26 % av dosen utskilt i urin som kandesartan og 7 % som inaktiv metabolitt, mens cirka 56 % av dosen gjenfinnes i feces som kandesartan og 10 % som inaktiv metabolitt.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Hos eldre pasienter (over 65 år) øker både C_{max} og AUC for kandesartan med henholdsvis cirka 50 % og 80 % sammenlignet med yngre pasienter. Blodtrykksresponsen og bivirkningsinsidensen etter en gitt dose kandesartan er imidlertid sammenlignbar for yngre og eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon økte C_{max} og AUC for kandesartan ved gjentatt dosering med henholdsvis cirka 50 % og 70 %, men den terminale halveringstiden var uforandret sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Tilsvarende forandring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon var henholdsvis cirka 50 % og 110 %. Den terminale halveringstiden for kandesartan var omtrent fordoblet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. AUC for kandesartan hos pasienter som får hemodialyse, var lik den for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

I to studier som begge omfattet pasienter med mild til moderat redusert leverfunksjon var det en gjennomsnittlig økning i gjennomsnittlig AUC med kandesartan på omtrent 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 kandesartancileksetil ble undersøkt hos barn med hypertensjon i alderen 1 til <6 år og 6 til <17 år i to enkeltdose PK studier.

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

Hos barn og ungdom i alderen 6 til <17 år fikk 22 pasienter en enkeltdose på 16 mg tabletter. Det var ingen korrelasjon mellom C_{max} og AUC og alder. Det ser imidlertid ut som om vekt har signifikant korrelasjon med C_{max} ($p=0,012$) og AUC ($p=0,011$). Ingen clearancedata ble samlet inn. Korrelasjon mellom clearance og vekt/alder hos denne populasjonen er derfor ikke kjent.

Barn i alderen >6 år viste samme eksponering tilsvarende voksne når de fikk samme dose.

Farmakokinetikken av kandesartancileksetil har ikke blitt undersøkt hos barn i alderen <1 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke vist unormal systemisk eller organspesifikk toksisitet ved klinisk relevante doser. I prekliniske studier av sikkerhet hadde kandesartan effekt på nyrer og røde blodlegemer, hemoglobin og hematokrit ved høye doser hos mus, rotte, hund og ape. Kandesartan ga en reduksjon i røde blodlegemer, hemoglobin og hematokrit. Effekter på nyrene (f.eks. interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) ble induisert av kandesartan, og kan være sekundært til den hypotensive effekten som fører til endring av blodgjennomstrømningen i nyrene. I tillegg induiserte kandesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulære cellene. Disse forandringene anses for å være forårsaket av kandesartans farmakologiske egenskaper. Ved terapeutiske doser av kandesartan hos mennesker, synes hyperplasi/hypertrofi i renale juxtaglomerulære celler ikke å ha noen relevans.

Føtotoksitet er observert i sene stadier av svangerskap (se pkt. 4.6).

I prekliniske studier forårsaket kandesartan reduksjon i hjerte- og kroppsvekt hos normotensive nyfødte og juvenile rotter. Disse effektene ble ansett som et resultat av farmakokinetiske mekanismer til kandesartancileksetil.

Ved laveste doseeksponering (10 mg/kg) av kandesartancileksetil ble det funnet 12-78 ganger det nivået som ble funnet hos barn i alderen 1 til <6 år som fikk kandesartancileksetildoser på 0,2 mg/kg, og 7-54 ganger det nivået som ble funnet hos barn og ungdom som fikk kandesartancileksetildoser på 16 mg. Sikkerhetsmarginen til effekt på hjertevekten og klinisk relevans er ikke kjent, på grunn av at det ikke ble identifisert en «non-observed» effekt nivå i disse studiene.

Data fra mutagenitetstesting *in vitro* og *in vivo* tyder på at kandesartan ikke vil ha mutagen eller klastogen effekt under klinisk bruk.

Karsinogenitet er ikke påvist.

Renin-angiotensin-aldosteron-systemet spiller en avgjørende rolle for utvikling av nyrene *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 Candesartan Sandoz (se pkt. 4.3).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Povidon K30

Karragenan

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Ferrioksid, rød (E172) (kun 8, 16 og 32 mg tabletter)

Titandioksid (E171) (kun 8, 16 og 32 mg tabletter)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Holdbarhet etter første åpning:

HDPE-boks: 3 måneder

Oppbevaringsbetingelser etter flasken er åpnet første gang:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

4 mg tabletter:

Al/Al-blisterpakning: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletter

Perforert endose Al/Al-blisterpakning: 14 x 1, 50 x 1 tabletter

Al/Al-blisterpakning med tørkemiddel: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletter

Perforert endose Al/Al-blisterpakning med tørkemiddel: 50 x 1 tabletter

HDPE-boks med PP-kork og tørkemiddel (silikagel): 30, 100, 120, 500 tabletter

8 mg og 16 mg tabletter:

Al/Al-blisterpakning: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletter

Perforert endose Al/Al-blisterpakning: 28 x 1, 50 x 1 tabletter

Al/Al-blisterpakning med tørkemiddel: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletter

Perforert endose Al/Al-blisterpakning med tørkemiddel: 50 x 1 tabletter

HDPE-boks med PP-kork og tørkemiddel (silikagel): 30, 100, 120, 500 tabletter

32 mg tabletter:

Al/Al-blisterpakning: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletter

Perforert endose Al/Al-blisterpakning: 28 x 1 tabletter

Al/Al-blisterpakning med tørkemiddel: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletter

HDPE-boks med PP-kork og tørkemiddel (silikagel): 30, 100, 500 tabletter

Merk! HDPE-boks inneholder tørkemiddel. Må ikke svelges

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4 mg: 07-4961
8 mg: 07-4962
16 mg: 07-4963
32 mg: 07-4964

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

18.02.2010 / 30.04.2012

10. OPPDATERINGSDATO

09.05.2022