

1. LEGEMIDLETS NAVN

Candesartan Orion 4 mg tabletter
Candesartan Orion 8 mg tabletter
Candesartan Orion 16 mg tabletter
Candesartan Orion 32 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Candesartan Orion 4 mg:

Én Candesartan Orion 4 mg tablett inneholder 4 mg candesartan cileksetil.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 86,21 mg laktosemonohydrat.

Candesartan Orion 8 mg:

Én Candesartan Orion 8 mg tablett inneholder 8 mg candesartan cileksetil.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 105,85 mg laktosemonohydrat.

Candesartan Orion 16 mg:

Én Candesartan Orion 16 mg tablett inneholder 16 mg candesartan cileksetil.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 74,155 mg laktosemonohydrat.

Candesartan Orion 32 mg:

Én Candesartan Orion 32 mg tablett inneholder 32 mg candesartan cileksetil.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 148,31 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Candesartan Orion 4 mg:

Hvite til gulhvite, runde (diameter 7,1 mm), bikonvekse, udrasjerte tabletter med delestrek på den ene siden og glatt på den andre siden. Tabletten kan deles i like doser.

Candesartan Orion 8 mg:

Rosa til rødbrune med hvitaktig mosaikkliknende utseende, runde (diameter 8 mm), bikonvekse, udrasjerte tabletter med delestrek på den ene siden og glatt på den andre siden. Tabletten kan deles i like doser.

Candesartan Orion 16 mg:

Lys rosa til blekrøde, runde (diameter 7,1 mm), bikonvekse, udrasjerte tabletter med delestrek på den ene siden og glatt på den andre siden. Tabletten kan deles i like doser.

Candesartan Orion 32 mg:

Lys rosa til blekrøde, runde (diameter 9,5 mm), bikonvekse, udrasjerte tabletter med delestrek på begge sider. Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Candesartan Orion er indisert for:

- Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.
- Behandling av voksne pasienter med hjertesvikt og nedsatt systolisk venstre ventrikkelfunksjon (venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon $\leq 40\%$) når 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).
- Behandling av hypertensjon hos barn og ungdom i alderen 6 til <18 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hypertensjon

Anbefalt startdose og vanlig vedlikeholdsdose av Candesartan Orion 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 én gang daglig og til maksimalt 32 mg én gang daglig. Behandlingen skal justeres etter blodtryksrespons.

Candesartan Orion kan også gis sammen med andre antihypertensive legemidler (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Tillegg av hydroklortiazid er vist å ha en additiv antihypertensiv effekt med ulike doser av Candesartan Orion.

Eldre populasjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering av startdosen til eldre.

Pasienter med intravaskulær hypovolemi

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Pasienter med afrikansk etnisk opphav

Den antihypertensive effekten av kandesartan er mindre uttalt hos pasienter med afrikansk etnisk opphav enn hos pasienter som ikke har afrikansk etnisk opphav. Opptitrering av Candesartan Orion og tilleggshandling for kontroll av blodtrykket kan derfor oftere være nødvendig hos pasienter med afrikansk etnisk opphav enn hos pasienter som ikke har afrikansk etnisk opphav (se pkt. 5.1)

Pediatrisk populasjon

Barn og unge i alderen 6 til <18 år:

Anbefalt startdose er 4 mg én gang daglig.

- For pasienter som veier <50 kg: Hos pasienter hvor blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert, kan dosen økes til maksimalt 8 mg én gang daglig.
- For pasienter som veier ≥ 50 kg: Hos pasienter hvor blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert, kan dosen økes til 8 mg én gang daglig, og deretter til 16 mg én gang daglig ved behov (se pkt. 5.1).

Doser over 32 mg er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter.

Mesteparten av den antihypertensive effekten oppnås innen 4 uker.

For barn med mulig intravaskulær volumdepleksjon (f. eks. hos pasienter som behandles med diuretika, spesielt de med nedsatt nyrefunksjon), bør behandling med Candesartan Orion initieres under nøye medisinsk tilsyn, og en lavere startdose enn den generelle startdosen ovenfor bør vurderes (se pkt. 4.4).

Candesartan Orion er ikke undersøkt hos barn med glomerulær filtrasjonsrate <30 ml/min/1.73m² (se pkt. 4.4).

Pediatriske pasienter med afrikansk etnisk opphav:

Den antihypertensive effekten av kandesartan er mindre uttalt hos pasienter med afrikansk etnisk opphav enn hos pasienter som ikke har afrikansk etnisk opphav (se pkt. 5.1).

Barn i alderen under 1 år til <6 år:

- Sikkerhet og effekt hos barn i alderen 1 til <6 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.
- Candesartan Orion er kontraindisert hos barn i alderen under 1 år (se pkt. 4.3).

Hjertesvikt

Den vanlig anbefalte startdosen av Candesartan Orion er 4 mg én gang daglig. Opptitrering til måldosen på 32 mg én gang daglig (maksimaldose) eller 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 innbefatte vurdering av nyrefunksjon, inkludert måling av kreatinin- og kaliumnivå i serum. Candesartan Orion kan administreres sammen med annen hjertesviktbehandling, inkludert ACE-hemmere, betablokkere, diuretika og digitalis eller en kombinasjon av disse legemidlene. Candesartan Orion kan administreres sammen med en ACE-hemmer hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt til tross for optimal standard hjertesviktbehandling når mineralokortikoidreseptorantagonister ikke tolereres. Kombinasjon av en ACE-hemmer, et kaliumsparende diuretikum og Candesartan Orion 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 populasjoner

Ingen dosejustering av startdose er nødvendig hos eldre pasienter eller hos pasienter med intravaskulær hypovolemi, nedsatt nyrefunksjon eller mild til moderat nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Candesartan Orion i behandlingen av hjertesvikt hos barn i alderen mellom nyfødt og 18 år har ikke blitt fastslått. Ingen data foreligger.

Administrasjonsmåte

Peroral bruk.

Candesartan Orion bør tas én gang daglig med eller uten mat.

Biotilgjengeligheten av kandesartan påvirkes ikke av mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor kandesartan cileksetil eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon og/eller kolestase.
- Barn i alderen under 1 år (se pkt. 5.3).

Samtidig bruk av Candesartan Orion og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Som med andre stoffer som hemmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan endringer i nyrefunksjon hos disponerte pasienter forventes med Candesartan Orion. Periodisk overvåking av kalium- og kreatinin nivåer i serum er anbefalt når Candesartan Orion brukes hos hypertensive pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det er begrenset erfaring hos pasienter med svært alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt (kreatininclearance $< 15 \text{ ml/min}$). Hos disse pasientene skal Candesartan Orion forsiktig titreres med nøye overvåking av blodtrykket. Evaluering av pasienter med hjertesvikt skal inkludere periodiske vurderinger av nyrefunksjon, spesielt hos pasienter som er 75 år eller eldre, og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Overvåking av kalium og kreatinin i serum er anbefalt under dosetitrering av Candesartan Orion. Pasienter med serumkreatinin $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$) ble ikke inkludert i kliniske studier på hjertesvikt.

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, hyperkalemi 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 blokada 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.»

Samtidig behandling med en ACE-hemmer ved hjertesvikt

Risiko for bivirkninger, spesielt hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), kan øke når Candesartan Orion 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 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 overfor AT1-reseptorblokada som et resultat av redusert plasmavolum og aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Derfor bør Candesartan Orion titreres forsiktig med nøye overvåking av blodtrykket hos pasienter på hemodialyse.

Nyrearteriestenose

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

Nyretransplantasjon

Det er ingen erfaring med bruk av Candesartan Orion hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Hypotensjon

Hypotensjon kan forekomme under behandling med Candesartan Orion hos hjertesviktpasienter. Det kan også forekomme hos hypertensive pasienter med intravaskulær hypovolemi, slik som de som får høye doser diuretika. Forsiktighet bør utvises ved behandlingsstart, og korreksjon av hypovolemien skal forsøkes.

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 så alvorlig at det er nødvendig med intravenøs væsketilførsel og/eller vasokonstriktor.

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 stoffer som virker ved å hemme renin-angiotensin-systemet. Derfor anbefales ikke Candesartan Orion til denne populasjonen.

Hyperkalemi

Samtidig bruk av Candesartan Orion med kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatning som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke kaliumkonsentrasjonen (f.eks. heparin) kan gi økning av kalium i serum hos hypertensive pasienter. Overvåking av kalium bør foretas ved behov. Hyperkalemi kan forekomme hos pasienter med hjertesvikt som behandles med Candesartan Orion. Periodisk overvåking av kalium i serum er anbefalt. Kombinasjon av en ACE-hemmer, kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton) og Candesartan Orion anbefales ikke og skal kun vurderes etter nøye evaluering av nytte og risiko.

Generelt

Hos pasienter med kardonus og nyrefunksjon som hovedsakelig avhenger av renin-angiotensin-aldosteron-systemets aktivitet (f.eks. pasienter med alvorlig hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert nyrearteriestenose), har behandling med legemidler som påvirker dette systemet blitt assosiert med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller, i sjeldne tilfeller, akutt nyresvikt. Muligheten for liknende effekter kan ikke utelukkes med AIIRAer. Som med ethvert blodtrykkssenkende middel kan kraftig blodtrykksfall hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller arterosklerotisk cerebrovaskulær sykdom føre til hjerneinfarkt eller slag.

Den antihypertensive effekten av kandesartan kan fremmes av andre legemidler med blodtrykkssenkende egenskaper, uavhengig om det er forskrevet som et antihypertensiva 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 svangerskap.

Når det konstateres svangerskap, bør behandling med AIIRAer seponeres umiddelbart, og alternativ behandling bør startes hvis det er hensiktsmessig (se pkt. 4.3 og 4.6).

Pediatrisk populasjon

Bruk hos pediatriske pasienter, inkludert pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Candesartan Orion er ikke undersøkt hos barn med en glomerulær filtrasjonshastighet under 30 ml/min/1.73m² (se pkt. 4.2).

For barn med mulig intravaskulær volumdepleksjon (f.eks. pasienter som behandles med diuretika, spesielt de med nedsatt nyrefunksjon) skal behandlingen med Candesartan Orion initieres under nøye medisinsk tilsyn og en lavere startdose bør vurderes (se pkt. 4.2).

Pasienter som har hatt sin første menstruasjon bør vurderes jevnlig med hensyn på mulighet for graviditet. Hensiktsmessig informasjon skal gis og/eller tiltak iverksettes for å forebygge risikoen for eksponering under graviditet (se pkt. 4.3 og 4.6).

Hjelpestoffer

Candesartan Orion 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

Stoffer som er undersøkt i kliniske farmakokinetiske studier inkluderer hydroklortiazid, warfarin, digoksin, orale antikonsepsjonsmidler (dvs. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin og enalapril. Det ble ikke funnet noen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner under disse studiene.

Samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatningsmidler eller andre legemidler (f.eks. heparin), kan føre til forhøyet nivå av kalium. Overvåking av kalium bør foretas ved behov (se pkt. 4.4).

Som med ACE-hemmere kan samtidig bruk av AIIRAer og NSAIDs føre til økt risiko for ytterligere svekking av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, og en økning i kaliumnivået i serum, spesielt hos pasienter som allerede har dårlig nyrefunksjon. Kombinasjonen bør kun brukes med forsiktighet, spesielt til eldre. Pasienter bør hydreres tilstrekkelig, og man bør vurdere overvåking av nyrefunksjonen ved start av samtidig behandling, og også periodisk senere.

Samtidig bruk av litium og ACE-hemmere er rapportert å gi reversibel økning av serumkonsentrasjon og toksisitet av litium. En lignende effekt kan oppstå med AIIRAer. Bruk av kandesartan samtidig med litium anbefales ikke. Hvis denne kombinasjonen er nødvendig, anbefales nøye overvåking av litiumnivåene i serum.

Hvis AIIRAer administreres samtidig med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) (f.eks. selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre (> 3 g per dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan dette svekke den antihypertensive virkningen.

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).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Det er ikke funnet epidemiologisk avgjørende bevis vedrørende risikoen for teratogenitet etter eksponering for ACE-hemmere i svangerskapets første trimester, men en liten økning i risikoen kan ikke utelukkes. Selv om det ikke foreligger noen kontrollerte epidemiologiske data om risiko forbundet med AIIRAer, kan det finnes en liknende risiko for denne klassen 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. Når det konstateres svangerskap, bør behandling med AIIRAer seponeres umiddelbart, og alternativ behandling bør startes hvis det er hensiktsmessig. Det er kjent at eksponering for AIIRA-behandling i svangerskapets andre og tredje trimester fremkaller human fetotoksisitet (svekket nyrefunksjon, oligohydramniose, 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 skallen.

Spedbarn med mødre som har tatt AIIRAer, bør overvåkes nøye for tegn på hypotensjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Siden det ikke er tilgjengelig informasjon om bruk av Candesartan Orion under amming, anbefales ikke Candesartan Orion, og alternative behandlinger med bedre dokumentert sikkerhetsprofil under amming foretrekkes, særlig ved amming av et nyfødt eller for tidlig født barn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført noen studier vedrørende om kandesartan påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at episoder med svimmelhet eller tretthet kan forekomme under behandling med Candesartan Orion.

4.8 Bivirkninger

Behandling av hypertensjon

I kontrollerte kliniske studier var bivirkningene milde og forbigående. Den generelle forekomsten av bivirkninger viste ingen assosiasjon med dose eller alder. Antall pasienter som trakk seg fra studiene pga. bivirkninger, var sammenliknbart for kandesartan cileksetil (3,1 %) og placebo (3,2 %).

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

Tabell over bivirkninger

Tabellen nedenfor viser bivirkninger fra kliniske studier og erfaringer etter at legemidlet kom 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 ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

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/vertigo, 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	Økning av leverenzymene, 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 mottakelige pasienter (se pkt. 4.4)

Laboratoriefunn

Det var ingen generelt klinisk viktige effekter av Candesartan Orion på alminnelige laboratorievariabler. For andre hemmere av renin-angiotensin-aldosteron-systemet har små senkninger av hemogloblin blitt sett. Det er normalt ikke nødvendig å overvåke alminnelige laboratorievariabler hos pasienter som mottar Candesartan Orion. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er derimot overvåking av kreatininkonsentrasjonen i serum anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til candesartan cileksetil ble undersøkt hos 255 hypertensive barn og ungdom i alderen 6 til < 18 år, i løpet av en fire ukers klinisk effektstudie og en ett-års åpen studie (se pkt. 5.1). I nesten alle de forskjellige organklassene er bivirkningsfrekvensen hos barn innenfor skalaen vanlige/mindre vanlige. Mens type bivirkning og alvorlighetsgrad er lik som hos voksne (se tabellen ovenfor), er frekvensen av alle bivirkningene høyere hos barn og ungdom, særlig når det gjelder:

- Hodepine, svimmelhet og øvre luftveisinfeksjoner, 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 ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) hos barn og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) hos voksne.

- Sinus arytm, nasofaryngitt, feber er "vanlige" (dvs. $\geq 1/100$ til $<1/10$) og orofaryngeal smerte er "svært vanlige" (dvs. $\geq 1/10$) hos barn, men ingen er rapportert hos voksne. Disse er imidlertid midlertidige og utbredte sykdommer hos barn.

Den samlede sikkerhetsprofilen for kandesartan cileksetil hos barn skiller seg ikke vesentlig fra sikkerhetsprofilen hos voksne.

Behandling av hjertesvikt

Bivirkningsprofilen for Candesartan Orion hos pasienter med hjertesvikt var forenelig med farmakologien til legemidlet og pasientenes helsestatus. I det kliniske programmet CHARM, sammenlikning av Candesartan Orion i doser opp til 32 mg (n = 3803) mot placebo (n = 3796), avsluttet 21,0 % av kandesartan cileksetilgruppen og 16,1 % av placebogruppen behandling på grunn bivirkninger. De mest vanlig rapporterte bivirkninger var hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon. Disse bivirkningene var mer vanlig hos pasienter over 70 år, hadde diabetes eller forsøkspersoner som fikk andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, spesielt ACE-hemmere og/eller spironolakton. Tabellen nedenfor viser bivirkninger fra kliniske studier og erfaringer etter at produktet kom på markedet.

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Leukopeni, neutropeni 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
	Ikke kjent	Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Økning av leverenzym, 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, inkludert nyresvikt hos mottakelige pasienter (se pkt. 4.4)

Laboratoriefunn

Hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon er vanlig hos pasienter som behandles med Candesartan Orion mot hjertesvikt. Periodisk overvåking av kreatinin og kalium i serum er anbefalt (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 farmakologiske vurderinger er det sannsynlig at hovedsymptomene ved en overdose av kandesartan cileksetil er hypotensjon og svimmelhet. Det er rapportert om tilfeller av overdoser (på opptil 672 mg kandesartan cileksetil) 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 isoton saltoppløsning. Sympatomimetisk behandling kan gis hvis ovennevnte tiltak ikke er tilstrekkelige.

Kandesartan fjernes ikke med hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, Angiotensin II reseptorblokkere (ARBs), usammensatte, ATC-kode: C09C A06

Virkningsmekanisme

Angiotensin II er det viktigste vasoaktive hormonet i renin-angiotensin-aldosteron-systemet, og det spiller en rolle i patofysiologien for hypertensjon og andre kardiovaskulære lidelser. Det har også en rolle i patogenesen for organhypertrofi og -skade. De viktigste fysiologiske effektene av angiotensin II, som vasokonstriksjon, aldosteronstimulering, regulering av salt- og væskehomeostase og stimulering av cellevekst, medieres via type 1 (AT1) reseptoren.

Farmakodynamiske effekter

Kandesartan cileksetil er et prodrug som egner seg til peroral bruk. Det blir raskt omdannet til virkestoffet, kandesartan, ved esterhydrolyse under absorpsjon fra mage-tarm-kanalen.

Kandesartan er en AIIRA, selektiv for AT₁-reseptorer, med sterk binding til og langsom dissosiasjon fra reseptoren. Det har ingen agonistaktivitet.

Kandesartan påvirker ikke ACE som konverterer angiotensin I til angiotensin II og bryter ned bradykinin. Det er ingen effekt på ACE og ingen potensiering av bradykinin eller substans P. I kontrollerte kliniske studier som sammenliknet kandesartan cileksetil med ACE-hemmere, var forekomsten av hoste lavere hos pasienter som fikk kandesartan cileksetil. 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 (AT₁) reseptorer resulterer i en doserelatert økning i plasmareninnivået, angiotensin I- og angiotensin II-nivået og en reduksjon av plasmaaldosteronkonsentrasjonen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Hypertensjon

Ved hypertensjon gir kandesartan en doseavhengig, langvarig reduksjon av arterielt blodtrykk. Den antihypertensive virkningen kommer av nedsatt systemisk perifer motstand, uten refleksøkning av hjerterefrekvens. Det er ingen indikasjon på alvorlig eller overdrevet hypotensjon ved første dose eller reboundeffekt etter seponering av behandling.

Antihypertensiv effekt av en enkelt dose kandesartan cileksetil inntreffer vanligvis innen 2 timer. Ved kontinuerlig behandling vil mesteparten av blodtrykksreduksjonen med en hvilken som helst dose normalt oppnås innen fire uker og vedvare under langtidsbehandling. I følge en meta-analyse var den gjennomsnittlige tilleggseffekten av en doseøkning fra 16 mg til 32 mg én gang daglig liten. Tatt i betraktning av interindividuell variabilitet, kan mer enn en gjennomsnittlig effekt forventes hos noen pasienter. Kandesartan cileksetil gitt én gang daglig gir effektiv og jevn blodtrykksreduksjon over 24 timers doseringsintervall, med liten forskjell mellom maks- og trough-effekt over doseintervallet. Den antihypertensive effekten og tolererbarheten av kandesartan og losartan ble sammenliknet i to randomiserte, dobbeltblinde studier med totalt 1268 pasienter med lett til moderat hypertensjon. Reduksjon av trough-blodtrykk (systolisk/diastolisk) var 13,1/10,5 mmHg med kandesartan cileksetil 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 kandesartan cileksetil brukes sammen med hydroklortiazid gir dette en additiv blodtrykksreduserende effekt. En økt antihypertensiv effekt er også sett når kandesartan cileksetil kombineres med amlodipin eller felodipin.

Legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet har mindre uttalende antihypertensiv effekt hos pasienter med afrikansk etnisk opphav (vanligvis en populasjon med lav-renin) enn hos pasienter som ikke har afrikansk etnisk opphav. Dette er også tilfelle for kandesartan. I en åpen-label klinisk erfaringsstudie hos 5156 pasienter med diastolisk hypertensjon var blodtrykksreduksjonen under behandling med kandesartan signifikant mindre hos pasienter med afrikansk etnisk opphav enn hos pasienter som ikke har afrikansk etnisk opphav (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Kandesartan øker renal blodgjennomstrømming og har enten ingen effekt eller øker glomerulær filtrasjonshastighet, mens renal karmotstand og filtrasjonsfraksjon reduseres. I en 3 måneders klinisk studie av hypertensive pasienter med type 2 diabetes mellitus og mikroalbuminuri, reduserte kandesartan cileksetil urinal ekskresjon av albumin (albumin/kreatinin-forhold, gjennomsnitt 30 %, 95 % KI 15-42 %). Det er ingen nåværende data angående effekten av kandesartan på progresjon av diabetisk nefropati.

Effekten av kandesartan cileksetil 8-16 mg (gjennomsnittsdose 12 mg) én gang daglig på kardiovaskulær morbiditet og død ble vurdert i en randomisert klinisk studie med 4937 eldre pasienter (70-89 år, 21 % 80 år eller eldre) med mild til moderat hypertensjonsom ble fulgt i gjennomsnittlig 3,7 år (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Pasientene fikk kandesartan cileksetil 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, "alvorlig kardiovaskulære hendelser" (kardiovaskulær død, ikke-fatale slag og ikke-fatale hjerteinfarkt): Det var 26,7 hendelser per 1000 pasientår i kandesartangruppen vs. 30,0 hendelser per 1000 pasientår i kontrollgruppen (relativ risiko 0,89, 95 % KI: 0,75 til 1,06, $p=0,19$).

Pediatrisk populasjon - hypertensjon

De antihypertensive effektene av kandesartan ble evaluert hos hypertensive barn i alderen 1 til <6 år og 6 til <17 år i to randomiserte, dobbeltblinde multisenterte, 4 ukers dose-rangerte studier.

Hos barn i alderen 1 til <6 år ble 93 pasienter, hvorav 74 % hadde nyresykdom, randomisert til å få en oral dose av kandesartan cileksetil suspensjon på 0,05, 0,20 eller 0,40 mg/kg én gang daglig. Den primære analysemetoden var helningen på endring i systolisk blodtrykk (SBT) som en funksjon av dosen. SBT og diastolisk blodtrykk (DBT) ble redusert med 6,0/5,2 til 12,0/11,1 mmHg fra baseline på tvers av tre doser kandesartan cileksetil. Den virkelige størrelsen på blodtrykkseffekten er imidlertid usikker, da det ikke var noen placebo-gruppe med, hvilket gjør en konkluderende vurdering av nytte-risiko balanse vanskelig hos denne aldersgruppen.

Hos barn i alderen 6 til <17 år ble 240 pasienter randomisert til å motta enten placebo eller lave, middels eller høye doser av kandesartan cileksetil i forholdet 1: 2: 2: 2. For barn som veide <50 kg var dosene med kandesartan cileksetil på 2, 8 eller 16 mg én gang daglig. Hos barn som veide > 50 kg var dosene med kandesartan cileksetil på 4, 16 eller 32 mg én gang daglig. Kandesartan ved sammenslåtte doser reduserte SiSBT med 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) og SiDBT ($P = 0,0029$) med 6, 6 mmHg fra baseline. I placebogruppen var det også en reduksjon på 3, 7 mmHg i SiSBT ($p = 0,0074$) og 1,80 mmHg i SiDBT ($p = 0,0992$) fra baseline. Til tross for den store placebo-effekten, var alle individuelle kandesartandoser (og alle dosene samlet) signifikant bedre enn placebo. Maksimum respons i reduksjon av blodtrykket hos barn under og over 50 kg ble oppnådd med doser på henholdsvis 8 mg og 16 mg og effekten flatet ut etter dette punktet.

Av de som ble inkludert var 47 % pasienter med afrikansk etnisk opphav og 29 % kvinner, gjennomsnittsalder $\pm$ standardavvik var 12,9 $\pm$ 2,6 år. Hos barn i alderen 6 til <17 år var det en tendens til mindre effekt på blodtrykket hos pasienter med afrikansk etnisk opphav sammenlignet med pasienter som ikke har afrikansk etnisk opphav.

Hjertesvikt

Behandling med kandesartan cileksetil reduserer mortalitet, sykehusinnleggelse, og bedrer symptomer hos pasienter med systolisk venstre ventrikkel dysfunksjon som vist i programmet "Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)".

Dette placebokontrollerte, dobbeltblinde studieprogrammet av kronisk hjertesvikt (CHF) pasienter med NYHA funksjonsklasse II til IV, bestod av tre separate studier: CHARM-Alternative ($n=2028$) hos pasienter med $LVEF \leq 40$ % ikke behandlet med ACE-hemmer p.g.a. intoleranse (hovedsaklig p.g.a. hoste, 72 %), CHARM-Added ($n=2548$) hos pasienter med $LVEF \leq 40$ % og behandlet med en ACE-hemmer, og CHARM-Preserved ($n=3023$) hos pasienter med $LVEF > 40$ %. Pasienter med optimal CHF-terapi ved baseline, ble randomisert til placebo eller kandesartan cileksetil (tirert fra 4 mg eller 8 mg én gang daglig til 32 mg én gang daglig eller høyst tolerert dose, gjennomsnittsdose 24 mg) og fulgt opp i en median på 37,7 måneder. Etter 6 måneders behandling var 63 % av pasientene som fortsatt tok kandesartan cileksetil (89 %) på måldosen 32 mg.

I CHARM-Alternative, ble det sammensatte endepunktet for kardiovaskulær mortalitet og første CHF sykehusinnleggelse signifikant redusert med kandesartan sammenliknet med placebo, Hazard ratio (HR) 0,77 (95 % KI: 0,67 til 0,89, $p < 0,001$). Dette samsvarer med en reduksjon i relativ risiko på 23 %. 33,0 % av kandesartanpasientene (95 % KI: 30,1 til 36,0) og 40,0 % av placebopasientene (95 % KI: 37,0 til 43,1) opplevde dette endepunktet, absolutt forskjell 7,0 % (95 % KI: 11,2 til 2,8). Fjorten pasienter måtte behandles under studien for å hindre at en pasient døde av en kardiovaskulær hendelse eller ble innlagt på sykehus for behandling av hjertesvikt. Det sammensatte endepunktet av flerårsaksdødelighet eller første CHF sykehusinnleggelse ble også redusert med kandesartan, HR 0,80 (95 % KI: 0,70 til 0,92, $p = 0,001$). 36,6 % av kandesartanpasientene (95 % KI: 33,7 til 39,7) og 42,7 % av placebopasientene (95 % KI: 39,6 til 45,8) opplevde dette endepunktet, absolutt forskjell 6,0 % (95 % KI: 10,3 til 1,8). Både mortalitet og død (CHF sykehusinnleggelse) komponentene av disse sammensatte endepunktene bidro til effekter i favør av kandesartan. Behandling med kandesartan cileksetil resulterte i bedret NYHA funksjonsklasse ($p = 0,008$).

I CHARM-Added, ble det sammensatte endepunktet for kardiovaskulær mortalitet og første CHF sykehusinnleggelse signifikant redusert med kandesartan sammenliknet med placebo, HR 0,85 (95 % KI: 0,75 til 0,96, $p = 0,011$). Dette samsvarer med en reduksjon i relativ risiko på 15 %. 37,9 % av kandesartanpasientene (95 % KI: 35,2 til 40,6) og 42,3 % av placebopasientene (95 % KI: 39,6 til 45,1) opplevde dette endepunktet, absolutt forskjell 4,4 % (95 % KI: 8,2 til 0,6). Tjuetre pasienter måtte behandles under studien for å hindre at en pasient døde av en kardiovaskulær hendelse eller ble innlagt på sykehus for behandling av hjertesvikt. Det sammensatte endepunktet av flergrunnmortalitet eller første CHF sykehusinnleggelse ble også redusert med kandesartan, HR 0,87 (95 % KI: 0,78 til 0,98, $p = 0,021$). 42,2 % av kandesartanpasientene (95 % KI: 39,5 til 45,0) og

46,1 % av placebopasientene (95 % KI: 43,4 til 48,9) opplevde dette endepunktet, absolutt forskjell 3,9 % (95 % KI: 7,8 til 0,1). Både mortalitets- og dødskomponentene av disse sammensatte endepunktene bidro til effekter i favør av kandesartan. Behandling med kandesartan cileksetil resulterte i bedret NYHA funksjonsklasse ($p = 0,020$).

I CHARM-Preserved ble ingen statistisk signifikant reduksjon av det sammensatte endepunktet for kardiovaskulær mortalitet og første CHF sykehusinnleggelse oppnådd, HR 0,89 (95 % KI: 0,77 til 1,03, $p = 0,118$).

Flerårsaksdødelighet var ikke statistisk signifikant ved separat undersøkelse i hver av de tre CHARM studiene. Flerårsaksdødelighet ble imidlertid også fastslått i sammenslåtte populasjoner, CHARM-Alternative og CHARM-Added, HR 0,88 (95 % KI: 0,79 til 0,98, $p = 0,018$) og alle de tre studiene, HR 0,91 (95 % KI: 0,83 til 1,00, $p = 0,055$).

De gunstige effektene av kandesartan var konsekvente uansett alder, kjønn og samtidig medisinerings. Kandesartan var også virksom hos pasienter som tok både betablokkere og ACE-hemmere samtidig, og nytten ble oppnådd uavhengig om pasienten tok måldosen av ACE-hemmer anbefalt av retningslinjene for behandling.

Hos pasienter med CHF og nedsatt systolisk venstre ventrikkelfunksjon (venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon, $LVEF \leq 40\%$), senker kandesartan systemisk karmotstand og pulmonær kapillærtrykk, øker plasmareninaktivitet og angiotensin II konsentrasjon, og senker aldosteronkonsentrasjon.

Dobbel blokada 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 Endpoints») 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 pga. 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.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Etter peroral administrasjon blir kandesartan cileksetil omdannet til det aktive virkestoffet kandesartan. Absolutt biotilgjengelighet for kandesartan er ca. 40 % etter en peroral løsning av

kandesartan cileksetil. Den relative biotilgjengeligheten av tablett sammensetningen til kandesartan cileksetil sammenliknet med samme perorale løsning er ca. 34 %, med svært liten variabilitet. Den estimerte absolutte biotilgjengeligheten for én tablett er derfor 14 %. Gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon ($C_{\max}$) oppnås 3-4 timer etter tablettinntak. Serumkonsentrasjonen av kandesartan øker lineært med økende doser i det terapeutiske doseområdet. Det er ikke observert kjønnsrelaterte forskjeller i farmakokinetikken for kandesartan. Arealet under serumkonsentrasjon *versus* tid-kurven (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 matinntak.

Biotransformasjon og eliminasjon

Kandesartan utskilles hovedsakelig uforandret 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 legemidler med en metabolisme som er avhengig av cytokrom P450-isoenzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Den terminale halveringstiden for kandesartan er ca. 9 timer. Det er ingen akkumulering ved gjentatt dosering.

Total plasmaclearance for kandesartan er ca. 0,37 ml/min/kg, med renal clearance på ca. 0,19 ml/min/kg. Renal eliminasjon av kandesartan skjer både via glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Etter en peroral dose av ^{14}C -merket kandesartan cileksetil blir ca. 26 % av dosen utskilt i urin som kandesartan og 7 % som inaktiv metabolitt, mens ca. 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 ca. 50 % og 80 % sammenliknet med yngre pasienter. Imidlertid er blodtryksrespons og forekomst av bivirkninger etter en gitt dose av Candesartan Orion sammenlignbar for yngre og eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med mildt til moderat nedsatt nyrefunksjon økte $C_{\max}$ og AUC for kandesartan under gjentatt dosering med ca. henholdsvis 50 % og 70 %, men den $t_{1/2}$ ble ikke endret sammenliknet med hos pasienter med normal nyrefunksjon. Tilsvarende forandring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon var henholdsvis ca. 50 % og 110 %. Den terminale $t_{1/2}$ for kandesartan ble omtrent fordoblet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. AUC av kandesartan hos hemodialysepasienter var sammenliknbar med AUC hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

I to studier, som begge omfattet pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon, ble det observert en økning i gjennomsnittlig 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 enkeltdose farmakokinetikkstudier.

Hos barn i alderen 1 til <6 år fikk 10 barn som veide 10 til <25 kg én enkeltdose på 0,2 mg/kg oral suspensjon. Det var ingen korrelasjon mellom $C_{\max}$ og AUC med alder eller vekt. Det har ikke blitt samlet inn clearance-data, og en mulig korrelasjon mellom clearance og vekt/alder i denne populasjonen er derfor ikke kjent.

Hos barn i alderen 6 til <17 år fikk 22 barn én enkeltdose av 16 mg tablett. Det var ingen korrelasjon mellom C_{max} og AUC med alder. Vekten synes imidlertid å korrelere signifikant med C_{max} (p = 0,012) og AUC (p = 0,011). Det har ikke blitt samlet inn clearance-data, og en mulig korrelasjon mellom clearance og vekt/alder i denne populasjonen er derfor ikke kjent.

Barn > 6 år hadde lik eksponering som voksne som ble gitt samme dose.

Farmakokinetikken til kandesartan cileksetil er ikke undersøkt hos pediatrike pasienter i alderen <1 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det var ingen funn av unormal systemisk 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 blodcelleparametere. Kandesartan førte til en reduksjon av røde blodcelleparametere (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Virkninger på nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon og basofili i tubuli; økte plasmakonsentrasjoner av urea og kreatinin) ble induisert 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. I terapeutiske doser av kandesartan ser ikke hyperplasien/hypertrofien av de jukstaglomerulære cellene ut til å ha noe relevans.

I prekliniske studier med normotensive neonatale og juvenile rotter, forårsaket kandesartan en reduksjon i kroppsvekt og hjertevekt. Som hos voksne dyr er disse effektene å betrakte som et resultat av den farmakologiske virkningen av kandesartan. Med den laveste dosen på 10 mg/kg var eksponering for kandesartan mellom 12 og 78 ganger nivåene funnet hos barn i alderen 1 til <6 år, som fikk kandesartan cileksetil som en dose på 0,2 mg/kg, og 7 til 54 ganger de nivåene funnet hos barn i alderen 6 til <17 år, som fikk kandesartan cileksetil i en dose på 16 mg. Ettersom et ikke-observert effektnivå ikke ble identifisert i disse studiene, er sikkerhetsmarginen for effekt på hjertevekt og den kliniske relevansen av funnene ikke kjent.

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

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

Det ble ikke gjort funn av karsinogenitet.

Renin-angiotensin-aldosteron-systemet spiller en avgjørende rolle i nyreutvikling *in utero*. Blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet har vist seg å føre til unormal nyreutvikling i svært unge mus. Administrering av legemidler som virker direkte på renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan endre normal nyreutvikling. Barn under ett år må derfor ikke få Candesartan Orion (se pkt. 4.3).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Hypromellose 2910 (E464)

Kalsiumstearat

Hydroksypropylcellulose (E463)
Dinatriumedetat
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

For Candesartan Orion 8 mg, 16 mg og 32 mg i tillegg:
Jernoksid rød (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Al/OPA-Al-PVC blisterpakning eller transparent PVC/PVDC-Al blisterpakning

Candesartan Orion finnes i pakninger på 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 og 100 tabletter.

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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4 mg: 10-7710
8 mg: 10-7711
16 mg: 10-7712
32 mg: 10-7713

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. januar 2012
Dato for siste fornyelse: 01. mars 2016

10. OPPDATERINGSDATO

07.01.2021