

1. LEGEMIDLETS NAVN

Candesartan Krka 4 mg tabletter
Candesartan Krka 8 mg tabletter
Candesartan Krka 16 mg tabletter
Candesartan Krka 32 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff med kjent effekt:

	4 mg tabletter	8 mg tabletter	16 mg tabletter	32 mg tabletter
Laktosemonohydrat	94,050 mg	89,960 mg	82,020 mg	164,040 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Candesartan Krka 4 mg tabletter: runde, hvite, bikonvekse tabletter med delestrek på den ene siden, inngravert med 4.

Candesartan Krka 8 mg tabletter: runde, rosa, bikonvekse tabletter med delestrek på den ene siden, inngravert med 8.

Candesartan Krka 16 mg tabletter: runde, blekrosa, bikonvekse tabletter med delestrek på den ene siden. Den ene siden av delestreken er inngravert med 1, den andre siden av delestreken er inngravert med 6.

Candesartan Krka 32 mg tabletter: runde, blekrosa, bikonvekse tabletter med delestrek på den ene siden. Den ene siden av delestreken er inngravert med 3, den andre siden av delestreken er inngravert med 2.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av primær hypertensjon hos voksne.

Behandling av hypertensjon hos barn og ungdom 6 til <18 år.

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 mineralokortikoidreseptorantagonister 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 av Candesartan Krka er 8 mg én gang daglig. Mesteparten av den antihypertensive effekten oppnås innen 4 uker. Hos noen pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert, kan dosen økes til 16 mg daglig, og maksimalt 32 mg daglig. Behandlingen skal tilpasses blodtryksresponsen. Candesartan Krka kan også gis sammen med andre antihypertensiva. Bruk av hydroklortiazid i tillegg er vist å gi en antihypertensiv tilleggseffekt med ulike doser av Candesartan Krka.

Eldre personer

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre personer.

Pasienter med intravaskulær væskemangel

En startdose på 4 mg kan vurderes hos pasienter med hypotensjonsrisiko, som pasienter med mulig væskemangel (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Svarte pasienter (av afrikansk opprinnelse)

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

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom i alderen 6 til < 18 år:

Den anbefalte startdosen er 4 mg én gang daglig.

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

Doser over 32 mg er ikke studert hos pediatriske pasienter.

Mesteparten av den antihypertensive effekten oppnås innen 4 uker.

Hos barn med mulig intravaskulær volumdepleksjon (f.eks. pasienter som behandles med diuretika, spesielt de med nedsatt nyrefunksjon), bør behandling med Candesartan Krka settes i gang under nøye medisinsk tilsyn og en lavere startdose enn den normale startdosen bør vurderes (se pkt. 4.4).

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

Mørkhudede pediatriske pasienter (av afrikansk opprinnelse)

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

Barn i alderen under 1 år til < 6 år

Sikkerhet og effekt er ikke vist hos barn i alderen 1 til < 6 år. Tilgjengelig data er beskrevet i pkt. 5.1 men ingen anbefalinger for dosering kan gis.

Candesartan Krka er kontraindisert hos barn under 1 år (se pkt. 4.3).

Dosering ved hjertesvikt

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

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

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

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Candesartan Krka hos barn fra fødsel til 18 år har ikke blitt fastslått ved behandling av hypertensjon og hjertesvikt. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Candesartan Krka tas én gang daglig med eller uten mat.

Kandesartans biotilgjengelighet påvirkes ikke av mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

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

Sterkt nedsatt leverfunksjon og/eller kolestase.

Barn under 1 år (se pkt. 5.3).

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Som med andre legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan man forvente endringer i nyrefunksjonen hos disponerte pasienter som behandles med Candesartan Krka.

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

Evaluering av pasienter med hjertesvikt bør inkludere jevnlig vurderinger av nyrefunksjonen, spesielt hos eldre pasienter over 75 år og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ved dosetitrering av

Candesartan Krka anbefales overvåking av serumkreatinin og kalium. De kliniske hjertesviktstudiene 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 Krka 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

Ved dialyse blir blodtrykket spesielt sensitivt for AT₁-reseptorblokkade som følge av redusert plasmavolum og aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Candesartan Krka bør derfor titreres forsiktig og med nøye overvåking av blodtrykket hos pasienter i hemodialyse.

Nyrearteriestenose

Legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, inkludert angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRAer), kan øke blodurea og serumkreatinin hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller nyrearteriestenose og kun én nyre.

Nyretransplantasjon

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

Hypotensjon

Hypotensjon kan forekomme ved behandling av hjertesviktpasienter med Candesartan Krka. Det kan også forekomme hos hypertensive pasienter med intravaskulær hypovolemi, som for eksempel pasienter som får store doser diuretika. Oppstart av behandlingen bør derfor gjøres med forsiktighet, og eventuell hypovolemi bør om mulig korrigeres.

Anestesi og kirurgi

Hypotensjon kan oppstå ved anestesi og kirurgi hos pasienter som behandles med AIIRAer på grunn av blokkade av renin-angiotensinsystemet. I svært sjeldne tilfeller kan hypotensjonen være alvorlig og kreve bruk av intravenøs væske og/eller karkontraherende legemiddel.

Aorta- og mitralstenose (obstruktiv hypertrof kardiomyopati)

Som med andre kardilaterende legemidler kreves spesiell forsiktighet hos pasienter med hemodynamisk relevant aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrof kardiomyopati.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker ved hemming av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Bruk av Candesartan Krka er derfor ikke anbefalt hos denne populasjonen.

Hyperkalemi

Samtidig bruk av Candesartan Krka og kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige salterstatninger eller andre legemidler som kan øke kaliumnivået (f.eks. heparin, kotrimoksazol, også kjent som trimetoprim/sulfametoksazol) kan medføre økt serumkalium hos hypertensive pasienter. Kaliumnivået bør overvåkes ved behov.

Hyperkalemi kan forekomme hos hjertesviktpasienter som behandles med Candesartan Krka. Regelmessig kontroll av serumkaliumnivå anbefales. Kombinasjon av en ACE-hemmer, et

kaliumsparende diuretikum (f.eks. spironolakton) og Candesartan Krka anbefales ikke og bør kun vurderes etter grundig evaluering av mulige fordeler og risiki.

Generelt

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

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

Graviditet

Behandling med AIIRAer bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AIIRAer anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AIIRAer stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

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.

Pediatrisk populasjon

Bruk hos pediatriske pasienter inkludert pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

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

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).

Laktose

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

Natrium

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

Hydroklortiazid, warfarin, digoksin, orale antikonseptiva (dvs. etinyløstradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin og enalapril er undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier. Det ble ikke påvist klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner med disse legemidlene.

Samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige salterstatninger eller andre legemidler (f.eks. heparin) kan øke kaliumnivået. Kaliumnivået bør overvåkes ved behov (se pkt. 4.4).

Reversibel økning av litiums serumkonsentrasjon og toksisitet er rapportert ved samtidig bruk av litium og ACE-hemmere. En tilsvarende effekt kan forekomme med AIIRAer. Bruk av kandesartan sammen med litium er ikke anbefalt. Hvis kombinasjon er nødvendig anbefales nøye kontroll av serumlitiumnivået.

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

Som med ACE-hemmere, kan samtidig bruk av AIIRAer og NSAIDs medføre økt risiko for nedsatt nyrefunksjon, inkludert mulig akutt nyresvikt, og økt serumkalium, spesielt hos pasienter som allerede har dårlig nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt til eldre. Pasienter bør hydreres tilstrekkelig, og overvåking av nyrefunksjon bør vurderes etter oppstart av samtidig behandling og deretter regelmessig.

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 er kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AIIRAer kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av AIIRAer, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AIIRAer anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AIIRAer stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AIIRAer i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se punkt 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AIIRAer i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AIIRAer under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Candesartan Krka ved amming, er Candesartan Krka ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det bør imidlertid tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet av og til kan forekomme ved behandling med Candesartan Krka.

4.8 Bivirkninger

Behandling av hypertensjon

I kontrollerte kliniske studier var bivirkningene lette og forbigående. Bivirkningene var uavhengig av dose og alder. Seponering av behandling på grunn av bivirkninger var lik for kandesartancileksetil (3,1 %) og placebo (3,2 %).

I en samlet analyse av kliniske studiedata fra hypertensive pasienter ble bivirkninger med kandesartancileksetil definert basert på en bivirkningsinsidens med kandesartancileksetil minst 1 % høyere enn sett med placebo. I henhold til denne definisjonen var de vanligst rapporterte bivirkningene svimmelhet/vertigo, hodepine og luftveisinfeksjon.

Tabellen under viser bivirkninger fra kliniske studier og etter lansering.

Frekvensene brukt i tabellene under 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 ($< 1/10\ 000$)
- Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Luftveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Leukopeni, nøytropeni og agranulocytose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært sjeldne	Hyperkalemi, hyponatremi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet/vertigo, hodepine
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært sjeldne	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært sjeldne	Kvalme
	Ikke kjent	Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Økte leverenzymmer, leverfunksjonsforstyrrelser eller hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	Svært sjeldne	Angioødem, utslett, urtikaria, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev	Svært sjeldne	Ryggsmerter, artralgi, myalgi

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
og skjelett		
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Nedsatt nyrefunksjon, inkludert nyresvikt hos disponerte pasienter (se pkt. 4.4)

Laboratoriefunn

Kandesartancileksetil hadde ingen påvirkning av klinisk betydning på rutinemessige laboratorievariabler. Som for andre hemmere av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, ble mindre reduksjon i hemoglobin observert. Det er ikke nødvendig med rutinemessig overvåking av laboratorieverdier hos pasienter som får kandesartancileksetil. Ved nedsatt nyrefunksjon er imidlertid regelmessig kontroll av serumkalium og kreatininnivå anbefalt.

Pediatrisk populasjon

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

- Hodepine, svimmelhet og øvre luftveisinfeksjon er "svært vanlige" (dvs. $\geq 1/10$) hos barn og "vanlige" ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) hos voksne.
- Hoste er "svært vanlige" (dvs. $\geq 1/10$) hos barn og "svært sjeldne" ($< 1/10\ 000$) hos voksne.
- Utslett er "vanlige" (dvs. $\geq 1/100$ til $< 1/10$) hos barn og "svært sjeldne" ($< 1/10\ 000$) hos voksne.
- Hyperkalemi, hyponatremi og unormal leverfunksjon er "mindre vanlige" (dvs. $\geq 1/1000$ 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 pediatriske pasienter skiller seg ikke vesentlig fra sikkerhetsprofilen hos voksne.

Behandling av hjertesvikt

Bivirkningsprofilen til kandesartancileksetil ved hjertesvikt var i overensstemmelse med legemidlets farmakologi og pasientens helsestatus. I CHARM-studien som sammenliknet kandesartancileksetil i doser opp til 32 mg (n=3803) med placebo (n=3796), var det 21,0 % i kandesartancileksetilgruppen og 16,1 % i placebogruppen som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger. De vanligste bivirkningene var hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon. Disse tilfellene var mer vanlige hos pasienter over 70 år, diabetikere og pasienter som fikk andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, spesielt ACE-hemmer og/eller spironolakton.

Tabellen under viser bivirkninger fra kliniske studier og etter lansering.

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Leukopeni, nøytropeni og agranulocytose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hyperkalemi
	Svært sjeldne	Hyponatremi
Nevrologiske sykdommer	Svært sjeldne	Svimmelhet, hodepine
Karsykdommer	Vanlige	Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært sjeldne	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært sjeldne	Kvalme

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
	Ikke kjent	Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Økte leverenzymmer, leverfunksjonsforstyrrelser eller hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	Svært sjeldne	Angioødem, utslett, urticaria, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært sjeldne	Ryggsmerter, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Nedsatt nyrefunksjon, inkludert nyresvikt hos disponerte pasienter (se pkt. 4.4)

Laboratoriefunn

Hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon er vanlig hos pasienter som behandles med Candesartan Krka for indikasjonen hjertevikt. Regelmessige kontroller 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: <http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema>.

4.9 Overdosering

Symptomer

De farmakologiske egenskapene innebærer at overdosering sannsynligvis vil medføre symptomatisk hypotensjon og svimmelhet. Pasientrestitueringen var uten komplikasjoner i enkeltrapporter om overdosering (inntil 672 mg kandesartancileksetil).

Behandling

Ved symptomatisk hypotensjon skal symptomatisk behandling og overvåking av vitale funksjoner igangsettes. Pasienten skal ligge med bena hevet. Hvis dette ikke er tilstrekkelig, skal plasmavolumet økes ved infusjon av isoton natriumkloridoppløsning. Sympatomimetika kan gis dersom ovennevnte tiltak ikke er tilstrekkelige.

Kandesartan kan ikke fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Angiotensin II er det viktigste vasoaktive hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet og er involvert i patofysiologien ved hypertensjon, hjertesvikt og andre kardiovaskulære sykdommer. Det er også involvert i patogenesen ved hypertrofi og målorganskade. De viktigste fysiologiske effektene til angiotensin II, som karkontraksjon, aldosteronstimulering, regulering av salt- og væskebalanse og stimulering av cellevekst, medieres via type 1 (AT₁)-reseptoren.

Farmakodynamiske effekter

Kandesartancileksetil er et prodrug egnet til oral bruk. Det omdannes raskt til virkestoffet kandesartan ved esterhydrolyse under absorpsjon fra mage-tarmkanalen. Kandesartan er en AIIRA, selektiv for AT₁-reseptorer, med sterk binding til og langsom dissosiasjon fra reseptoren. Det har ingen agonistaktivitet.

Kandesartan hemmer ikke ACE, som omdanner angiotensin I til angiotensin II og bryter ned bradykinin. Det har ingen effekt på ACE og potensierte ikke bradykinin eller substans P. I kontrollerte kliniske studier der kandesartancileksetil ble sammenlignet med ACE-hemmere, var forekomsten av hoste lavere hos pasienter som fikk kandesartancileksetil. Kandesartan bindes ikke til og blokkerer ikke andre hormonreseptorer eller ionekanaler av kardiovaskulær betydning. Hemming av angiotensin II (AT₁)-reseptorer medfører doserelatert økning av plasmanivåene av renin, angiotensin I og II, og en reduksjon av plasmakonsentrasjonen av aldosteron.

Klinisk effekt og sikkerhet

Hypertensjon

Ved hypertensjon gir kandesartan en doseavhengig og langvarig reduksjon av arterielt blodtrykk. Den antihypertensive virkningen skyldes minsket systemisk perifer motstand, uten påfølgende pulsøkning. Det er ingen holdepunkter for alvorlig eller forsterket hypotensjon etter første dose eller økt blodtrykk etter seponering av behandling.

Etter en enkeltdose av kandesartancileksetil inntreder den antihypertensive effekten vanligvis innen 2 timer. Ved fortsatt behandling oppnås vanligvis mesteparten av blodtrykksreduksjonen innen fire uker, og den opprettholdes ved langtidsbehandling. Ifølge en meta-analyse er gjennomsnittlig tilleggseffekt av en doseøkning fra 16 mg til 32 mg én gang daglig liten. Tar man interindividuell variasjon med i betraktningen, kan man vente mer enn gjennomsnittlig tilleggseffekt hos noen pasienter. Kandesartancileksetil gitt én gang daglig gir effektiv og jevn blodtrykksreduksjon over 24 timer, med liten forskjell mellom maksimal og minimal effekt i doseringsintervallet. Den antihypertensive effekten og tolerabiliteten av kandesartan og losartan ble sammenliknet i to randomiserte, dobbeltblindede studier med totalt 1268 pasienter med lett til moderat hypertensjon. Reduksjonen i blodtrykket (systolisk/diastolisk) ved laveste plasmakonsentrasjon var 13,1/10,5 mmHg med kandesartancileksetil 32 mg én gang daglig og 10,0/8,7 mmHg med losartankalium 100 mg én gang daglig (forskjell i blodtrykksreduksjon 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$). Hvis kandesartancileksetil gis sammen med hydroklortiazid, har dette en additiv effekt på blodtrykksreduksjonen. Samtidig bruk av kandesartancileksetil og amlodipin eller felodipin gir også en økt antihypertensiv effekt. Legemidler som blokkerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet har mindre uttalt antihypertensiv effekt hos svarte pasienter (vanligvis en lavreninpopulasjon) enn hos ikke-svarte pasienter. Dette gjelder også kandesartan. I en åpen klinisk studie med 5156 pasienter med diastolisk hypertensjon var blodtrykksreduksjonen med kandesartanbehandling signifikant mindre hos svarte enn 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 opprettholder eller øker glomerulær filtrasjonshastighet, mens renal karmotstand og filtrasjonsfraksjon minsker. I en 3 måneders klinisk studie med hypertensive pasienter med type 2 diabetes mellitus og mikroalbuminuri, reduserte antihypertensiv behandling med kandesartancileksetil urinalbuminutskillelse (albumin/kreatinin, gjennomsnitt 30 %, 95 % CI 15-42 %). Det er foreløpig ingen data på effekten av kandesartan ved progresjon av diabetisk nefropati.

Effekten av kandesartancileksetil 8-16 mg (gjennomsnittsdose 12 mg) én gang daglig på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet ble vurdert i en randomisert klinisk studie med 4937 eldre pasienter (70-89 år, 21 % over 80 år) med lett 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 ved 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 i det primære endepunktet store kardiovaskulære komplikasjoner (kardiovaskulær mortalitet, ikke-fatal slag og ikke-fatal hjerteinfarkt). Det var 26,7 hendelser per 1000 pasientår i

kandesartangruppen og 30,0 hendelser per 1000 pasientår i kontrollgruppen (relativ risiko 0,89, 95 % CI 0,75 til 1,06, $p=0,19$).

Pediatrisk populasjon – hypertensjon

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

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

Hos barn i alderen 6 til < 17 år, ble 240 pasienter randomisert til å få enten placebo eller en lav, medium eller høy dose med kandesartancileksetilsuspensjon i en ratio på 1: 2: 2: 2. Hos barn som veide < 50 kg var dosene kandesartancileksetil 2, 8 eller 16 mg én gang daglig. Hos barn som veide > 50 kg var dosene kandesartancileksetil 4, 16 eller 32 mg én gang daglig. Kandesartan i sammenslåtte doser reduserte sittende SBT med 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) og sittende DBT ($P = 0,0029$) med 6,6 mmHg, fra baseline. I placebogruppen var det også en reduksjon på 3,7 mmHg i sittende SBT ($P = 0,0074$) og 1,80 mmHg for sittende DBP ($P = 0,0992$) fra baseline. Til tross for den store placeboeffekten var alle individuelle (og sammenslåtte) doser kandesartan signifikant bedre enn placebo. Maksimum respons på reduksjon av blodtrykk hos barn under og over 50 kg ble oppnådd ved doser på henholdsvis 8 mg og 16 mg, og effekten flatet ut etter dette punktet.

Av de som var inkludert var 47 % mørkhudede pasienter (av afrikansk opphav), 29 % var kvinner, gjennomsnittsalder $\pm$ SD var 12,9 $\pm$ 2,6 år.

Hos barn i alderen 6 til < 17 år var det en trend med lavere effekt hos mørkhudede pasienter sammenlignet med ikke-mørkhudede pasienter.

Hjertesvikt

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

Dette placebokontrollerte, dobbeltblindede studieprogrammet med pasienter med kronisk hjertesvikt (CHF) i NYHA-klasse II til IV besto av tre separate studier: CHARM-Alternative ($n=2028$) med pasienter med LVEF (venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon) ≤ 40 % som ikke ble behandlet med en ACE-hemmer på grunn av intoleranse (hovedsakelig på grunn av hoste, 72 %), CHARM-Added ($n=2548$) med pasienter med LVEF ≤ 40 % behandlet med ACE-hemmer, og CHARM-Preserved ($n=3023$) med pasienter med LVEF > 40 %. Pasienter med optimal hjertesviktbehandling som 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, gjennomsnittsdose 24 mg) og fulgt i en periode på 37,7 måneder (median). Etter 6 måneders behandling var 63 % av de pasientene som fremdeles tok kandesartancileksetil (89 %), på måldosen på 32 mg.

Det sammensatte endepunktet ”kardiovaskulær død eller første hospitalisering på grunn av hjertesvikt” ble signifikant redusert med kandesartan sammenlignet med placebo i CHARM-Alternative (risikoforhold (HR) 0,77, 95 % CI 0,67-0,89, $p < 0,001$). Dette tilsvarer en relativ risikoreduksjon på 23 %. Det var 33,0 % (95 % CI: 30,1 til 36,0) kandesartanpasienter og 40,0 % (95 % CI: 37,0 til 43,1) placebopasienter som nådde dette endepunktet, og den absolutte forskjellen var 7,0 % (95 % CI: 11,2 til 2,8). Fjorten 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 ”mortalitet uansett årsak eller første hospitalisering på grunn av hjertesvikt” ble også

signifikant redusert med kandesartan (HR 0,80, 95 % CI 0,70-0,92, $p=0,001$). Det var 36,6 % (95 % CI: 33,7 til 39,7) kandesartanpasienter og 42,7 % (95 % CI: 39,6 til 45,8) placebopasienter som nådde dette endepunktet, og den absolutte forskjellen var 6,0 % (95 % CI: 10,3 til 1,8). Både mortalitets- og morbiditetskomponenten (hospitalisering på grunn av hjertesvikt) av disse sammensatte endepunktene bidro til den positive effekten av kandesartan. Behandling med kandesartacileksetil resulterte i forbedring av NYHA-klasse ($p=0,008$).

I CHARM-Added ble det sammensatte endepunktet for kardiovaskulær mortalitet eller første hospitalisering på grunn av hjertesvikt signifikant redusert med kandesartan sammenlignet med placebo, HR 0,85 (95 % CI: 0,75 til 0,96, $p=0,011$). Dette tilsvarer en relativ risikoreduksjon på 15 %. Det var 37,9 % (95 % CI: 35,2 til 40,6) kandesartanpasienter og 42,3 % (95 % CI: 39,6 til 45,1) placebopasienter som nådde dette endepunktet, og den absolutte forskjellen var 4,4 % (95 % CI: 8,2 til 0,6). Tjuefire pasienter måtte behandles i hele studieperioden for å forhindre at én pasient døde av kardiovaskulære årsaker eller ble hospitalisert for behandling av hjertesvikt. Det sammensatte endepunktet for mortalitet uansett årsak eller første hospitalisering på grunn av hjertesvikt ble også signifikant redusert med kandesartan, HR 0,87 (95 % CI: 0,78 til 0,98, $p=0,021$). Det var 42,2 % (95 % CI: 39,5 til 45,0) kandesartanpasienter og 46,1 % (95 % CI: 43,4 til 48,9) placebopasienter som nådde dette endepunktet, og den absolutte forskjellen var 3,9 % (95 % CI: 7,8 til 0,1). Både mortalitets- og morbiditetskomponentene for disse sammensatte endepunktene bidro til den gunstige virkningen av kandesartan. Behandling med kandesartancileksetil resulterte i forbedret NYHA-funksjonsklasse ($p=0,020$).

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

Mortalitet uansett årsak var ikke statistisk signifikant når man så på de enkelte CHARM-studiene for seg. Mortalitet uansett årsak ble også vurdert i sammenslåtte pasientpopulasjoner, 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 gunstige effekten av kandesartan var uavhengig av alder, kjønn og samtidig behandling. Kandesartan var også effektiv hos pasienter som tok både betablokkere og ACE-hemmere samtidig, og virkningen ble oppnådd uavhengig av om pasientene tok den ACE-hemmerdosen som er anbefalt i behandlingsretningslinjene.

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

Dobbel blokkade 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 oralt inntak omdannes kandesartancileksetil til virkestoffet kandesartan. Kandesartans absolutte biotilgjengelighet er ca. 40 % etter inntak av kandesartancileksetilmikstur. Relativ biotilgjengelighet fra tablettformulering med kandesartancileksetil sammenlignet med samme mikstur er ca. 34 % med svært liten variasjon. Anslått absolutt biotilgjengelighet fra tablettinntak er derfor 14 %. Gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon ($C_{\max}$) oppnås 3-4 timer etter tablettinntak. Serumkonsentrasjonen av kandesartan øker lineært med økende dose innenfor det terapeutiske doseområdet. Det er ikke sett kjønnsrelaterte forskjeller i kandesartans farmakokinetikk. Arealet under kandesartans serumkonsentrasjon-tidkurve (AUC) påvirkes ikke signifikant av mat.

Kandesartan har høy plasmaproteinbinding (over 99 %). Kandesartans tilsynelatende distribusjonsvolum er 0,1 liter/kg.

Kandesartans biotilgjengelighet påvirkes ikke av mat.

Biotransformasjon og eliminasjon

Kandesartan elimineres hovedsakelig uforandret via urin og galle og i mindre grad ved levermetabolisme (CYP2C9). Tilgjengelige interaksjonsstudier indikerer ingen påvirkning av CYP2C9 og CYP3A4. Ut fra *in vitro*-data forventes ingen *in vivo*-interaksjoner med legemidler med metabolisme som er avhengig av cytokrom P450-isoenzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Kandesartans terminale halveringstid er ca. 9 timer. Det er ingen akkumulering ved gjentatt dosering.

Total plasmaclearance av kandesartan er ca. 0,37 ml/minutt/kg, og nyreclearance er ca.

0,19 ml/minutt/kg. Nyreutskillelse av kandesartan omfatter både glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Etter oralt inntak av en dose ^{14}C -merket kandesartancileksetil ble ca. 26 % av dosen utskilt i urin som kandesartan og 7 % som en inaktiv metabolitt, mens ca. 56 % av dosen ble gjenfunnet i feces som kandesartan og 10 % som inaktiv metabolitt.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Hos eldre personer (over 65 år) er kandesartans $C_{\max}$ og AUC økt med henholdsvis ca. 50 % og 80 % sammenlignet med yngre personer. Blodtrykksrespons og bivirkningsfrekvens etter en gitt dose kandesartancileksetil er imidlertid lik hos yngre og eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon økte kandesartans $C_{\max}$ og AUC ved gjentatt dosering med henholdsvis ca. 50 % og 70 %, men terminal $t_{1/2}$ var uforandret, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Tilsvarende forandring hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon var henholdsvis ca. 50 % og 110 %. Kandesartans terminale $t_{1/2}$ ble omtrent doblet hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon. Hemodialysepasienter og pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon hadde lik AUC for kandesartan.

I to studier med pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon var det 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 hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

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

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

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

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen holdepunkter for unormal systemisk toksisitet eller målorgantoksitet ved klinisk relevante doser. I prekliniske sikkerhetsstudier påvirket kandesartan nyrene og røde blodcelleparametre ved høye doser i mus, rotte, hund og ape. Kandesartan ga reduserte røde blodcelleparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokritt). Kandesartan induerte nyrepåvirkning (som interstitiell nefritt, dilatasjon og basofili i tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) som kan være sekundær til den hypotensive effekten som medfører nyreperfusjonsendringer. Videre induerte kandesartan hyperplasi/hypertrofi i jukstaglomerulære celler i nyrene. Disse endringene antas å skyldes kandesartans farmakologiske effekt. Ved terapeutiske doser av kandesartan hos mennesker ser det ikke ut til at hyperplasi/hypertrofi av de jukstaglomerulære cellene i nyrene har noen betydning.

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

Det er sett føtotoksitet sent i drektighet (se pkt. 4.6).

Data fra mutagenitetsstudier *in vitro* og *in vivo* indikerer at det er lite sannsynlig at kandesartan vil ha mutagen eller klastogen aktivitet ved klinisk bruk.

Det var ingen holdepunkter for karsinogenitet.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Dibutylsebat
Natriumlaurylsulfat
Hydroksypropylcellulose
Karmellosekalsium
Magnesiumstearat
Jernoksid rødt (E172) – (kun 8, 16 og 32 mg tabletter)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning PVC/PVDC/Aluminium

Pakningsstørrelser: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletter i en eske.

Candesartan Krka 4 mg, 8 mg og 16 mg tabletter:

Polyetylen (HDPE) boks med forsegling av polypropylen (PP): 250 tabletter per boks.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
S-118 72 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4 mg: 10-7694

8 mg: 10-7695

16 mg: 10-7696

32 mg: 10-7697

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.02.2012
Dato for siste fornyelse: 29.12.2015

10. OPPDATERINGSDATO

22.06.2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk:
<http://www.legemiddelverket.no/>.