

11. april 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Candesartan "Krka", tabletter**

1. **D.SP.NR.**

27311

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Candesartan "Krka"

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 4 mg candesartancilexetil.

Hver tablet indeholder 8 mg candesartancilexetil.

Hver tablet indeholder 16 mg candesartancilexetil.

Hver tablet indeholder 32 mg candesartancilexetil.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 4 mg tabletter | 8 mg tabletter | 16 mg tabletter | 32 mg tabletter |
| Lactosemonohydrat | 94,050 mg | 89,960 mg | 82,020 mg | 164,040 mg |

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Candesartan "Krka" 4 mg tabletter: runde, hvide, bikonvekse tabletter, med delekærv på den ene side, præget med ’4’.

Candesartan "Krka" 8 mg tabletter: runde, blegrød, bikonvekse tabletter, med delekærv på den ene side, præget med ’8’.

Candesartan "Krka" 16 mg tabletter: runde, svagt lyserøde, bikonvekse tabletter, med delekærv på den ene side. Den ene side af delekærven er præget med ’1’, den anden side af delekærven er præget med ’6’.

Candesartan "Krka" 32 mg tabletter: runde, svagt lyserøde, bikonvekse tabletter, med delekærv på den ene side. Den ene side af delekærven er præget med ’3’, den anden side af delekærven er præget med ’2’.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

Behandling af primær hypertension hos voksne.

Behandling af hypertension hos børn og unge i alderen 6 til <18 år.

Behandling af voksne patienter med hjertesvigt og nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel (venstre ventrikels uddrivningsfraktion ≤ 40 %) når ACE-hæmmer ikke tåles ellersom tillægsbehandling til ACE-hæmmere hos patienter, der ikke tåler betablokkere, når mineralokortikoid-receptorantagonister ikke kan anvendes (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

* 1. **Dosering og administration**

Dosering ved hypertension

Anbefalet startdosis og sædvanlig vedligeholdelsesdosis er 8 mg Candesartan "Krka" en gang daglig. Størstedelen af den antihypertensive virkning opnås inden for 4 uger. Hos nogle patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende, kan dosis øges til 16 mg en gang daglig og op til maksimalt 32 mg en gang daglig. Behandlingen bør justeres afhængigt af respons på blodtryk.

Candesartan "Krka" kan også administreres sammen med andre antihypertensiva. Tilføjelse af hydrochlorthiazid til forskellige doser Candesartan "Krka" har vist en additiv antihypertensiv virkning, (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

*Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis hos ældre patienter.

*Patienter med nedsat intravaskulært volumen*

Hos patienter med risiko for hypotension, som for eksempel patienter med muligt nedsat intravaskulært volumen (se pkt. 4.4) kan en startdosis på 4 mg overvejes.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter i hæmodialyse er startdosis 4 mg. Dosis bør justeres efter respons. Der er begrænset erfaring hos patienter med meget alvorlig eller slutstadium af nyreinsufficiens (kreatinin-clearance (Clkreatinin) <15 ml/minut) (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion anbefales en startdosis på 4 mg en gang daglig. Dosis kan justeres efter respons. Candesartan "Krka" er kontraindiceret hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion og/eller kolestase (se pkt. 4.3 og 5.2).

*Sorte patienter*

Den antihypertensive effekt af candesartan er lavere hos sorte patienter end hos ikke-sorte patienter. Som en konsekvens heraf kan der oftere være behov for optitrering af Candesartan "Krka" og anden samtidig behandling for at opnå blodtrykskontrol hos sorte patienter end hos ikke-sorte patienter (se pkt. 5.1).

*Pædiatrisk population*

*Børn og unge i alderen 6 år til <18 år*

Den anbefalede startdosis er 4 mg en gang daglig.

* Patienter, som vejer < 50 kg: Hos visse patienter, vis blodtryk ikke kan reguleres i tilstrækkelig grad, kan dosis øges til maksimalt 8 mg en gang daglig.
* Patienter, som vejer ≥ 50 kg: Hos visse patienter, vis blodtryk ikke kan reguleres i tilstrækkelig grad, kan dosis øges til 8 mg en gang daglig og derefter om nødvendigt til 16 mg en gang daglig (se pkt. 5.1).

Doser over 32 mg er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter.

Størstedelen af den antihypertensive virkning opnås inden for 4 uger.

Hos børn med muligt nedsat intravaskulært volumen (f.eks. patienter behandlet med diuretika, især patienter med nedsat nyrefunktion) bør behandlingen med Candesartan "Krka" indledes under nøje lægeovervågning, og en lavere startdosis end ovennævnte sædvanlige startdosis bør overvejes (se pkt. 4.4).

Candesartan "Krka" er ikke undersøgt hos børn med en glomerulær filtrationshastighed på under 30 ml/min/1,73m2 (se pkt. 4.4).

*Sorte pædiatriske patienter*

Den antihypertensive effekt af candesartan er mindre udtalt hos negroide patienter end hos ikke-negroide patienter (se pkt. 5.1).

*Børn i alderen under 1 år til < 6 år*

Sikkerhed og virkning hos børn i alderen 1 år til < 6 år er ikke klarlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Candesartan "Krka" er kontraindiceret til behandling af børn under 1 år (se pkt. 4.3).

Dosering ved hjertesvigt

Sædvanlig anbefalet startdosis af Candesartan "Krka" er 4 mg en gang daglig. Titrering til måldosis på 32 mg en gang daglig (maksimaldosis) eller til den højst tolererede dosis foretages ved at fordoble dosis med intervaller på mindst 2 uger (se pkt. 4.4). Evaluering af patienter med hjertesvigt bør altid inkludere vurdering af nyrefunktionen, herunder monitorering af serumkreatinin og serumkalium.

Candesartan "Krka" kan administreres sammen med anden behandling mod hjertesvigt, herunder ACE-hæmmere, betablokkere, diuretika og digitalis eller en kombination af disse præparater. Candesartan "Krka" kan anvendes sammen med en ACE-hæmmer til patienter med symptomatisk hjerteinsufficiens på trods af optimal standard-behandling af hjerteinsufficiens, når mineralokortikoid-receptorantagonister ikke tåles. Kombination af en ACE-hæmmer, et kaliumbesparende diuretikum (f.eks. spironolacton) og Candesartan "Krka" frarådes og bør kun overvejes efter omhyggelig evaluering af de mulige fordele og risici (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 og 5.1).

Særlige populationer

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis til ældre patienter eller til patienter med nedsat intravaskulært volumen, nedsat nyrefunktion eller let til moderat nedsat leverfunktion.

*Pædiatrisk population*

Candesartan "Krka"s sikkerhed og virkning i behandlingen af hjerteinsufficiens hos børn fra fødslen til 18 år er ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Candesartan "Krka" bør tages en gang daglig med eller uden fødeindtagelse.

Biotilgængeligheden af candesartan påvirkes ikke af fødeindtagelse.

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).

Stærkt nedsat leverfunktion og/eller kolestase.

Børn i alderen under 1 år (se pkt. 5.3)

Samtidig brug af Candesartan "Krka" og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (se pkt. 4.5 og 5.1).

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nedsat nyrefunktion

Som for andre lægemidler, der hæmmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan der forventes ændring i nyrefunktionen hos disponerede patienter, der behandles med Candesartan "Krka".

Når Candesartan "Krka" anvendes til hypertensive patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales en regelmæssig monitorering af serum-kalium- og serum-kreatininniveauet. Der er begrænset erfaring med patienter med meget alvorlig eller slutstadium af nyreinsufficiens (Clkreatinin < 15 ml/minut). Hos disse patienter bør Candesartan "Krka" titreres forsigtigt med omhyggelig monitorering af blodtrykket.

Evaluering af patienter med hjertesvigt bør omfatte regelmæssig vurdering af nyrefunktionen, især hos ældre patienter på 75 år eller derover og hos patienter med nedsat nyrefunktion. Under dosistitreringen af Candesartan "Krka" anbefales en regelmæssig monitorering af serum-kreatinin og serum-kalium. Kliniske studier med hjertesvigt inkluderede ikke patienter med serumkreatinin > 265 μmol/l (> 3 mg/dl).

Samtidig behandling med ACE-hæmmer ved hjertesvigt

Risikoen for bivirkninger, specielt hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) kan være øget, når Candesartan "Krka" anvendes i kombination med en ACE-hæmmer (se pkt. 4.8). Trippel-kombination med en ACE-hæmmer, en mineralokortikoid-receptorantagonist og candesartan bør heller ikke anvendes. Sådanne kombinationer bør kun anvendes under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotension II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Hæmodialyse

Under dialyse kan blodtrykket være særligt følsomt over for AT1-receptorblokade på grund af reduceret plasmavolumen og aktivering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Candesartan "Krka" bør derfor titreres forsigtigt med omhyggelig monitorering af blodtrykket hos patienter i hæmodialyse.

Nyrearteriestenose

Andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, herunder angiotensin II-receptor-antagonister (AIIRAer), kan forårsage forhøjet serum-urinstof og serum-kreatinin hos patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en nyre (hos patienter med kun en nyre).

Nyretransplantation

Der er ingen erfaring med anvendelse af Candesartan "Krka" hos patienter, der for nyligt har fået foretaget nyretransplantation.

Hypotension

Der kan opstå hypotension hos patienter med hjertesvigt i behandling med Candesartan "Krka". Ligeledes kan der opstå hypotension hos hypertensive patienter med nedsat intravaskulært volumen, såsom patienter der behandles med høje doser diuretika. Der bør udvises forsigtighed ved behandlingens start, og det bør forsøges at korrigere hypovolæmi.

Anæstesi og operation

Hos patienter, der behandles med angiotension II-antagonister, kan der opstå hypotension under anæstesi og operation på grund af blokering af renin-angiotension-systemet. Meget sjældent kan hypotensionen være så alvorlig, at det nødvendiggør anvendelse af intravenøs væske og/eller vasopressorbehandling.

Stenose i aorta- og mitralklapper (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati)

Som for andre vasodilatatorer er særlig forsigtighed indiceret hos patienter, der lider af hæmodynamisk relevant stenose i aorta- eller mitralklapper eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme responderer sædvanligvis ikke på antihypertensive lægemidler, der virker via hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Candesartan "Krka" frarådes derfor til disse patienter.

Hyperkaliæmi

Samtidig anvendelse af Candesartan "Krka" og kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauerne (f.eks. heparin, CoTrimoxazol, også kendt som trimethoprim/sulfamethoxazol), kan medføre stigning i serum-kalium hos hypertensive patienter. Monitorering af serum-kalium bør foretages, når det er relevant.

Der kan opstå hyperkaliæmi hos patienter med hjertesvigt, der behandles med Candesartan "Krka". Regelmæssig monitorering af serum-kalium anbefales. Kombination af en ACE-hæmmer, et kaliumbesparende diuretikum (f.eks. spironolacton) og Candesartan "Krka" frarådes og bør kun overvejes efter omhyggelig evaluering af de mulige fordele og risici.

Generelt

Hos patienter, hvis kartonus og nyrefunktion overvejende er afhængig af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (for eksempel patienter med alvorligt kongestiv hjertesvigt eller underliggende nyresygdom, inkl. nyrearteriestenose), har behandling med andre lægemidler, som påvirker dette system, været forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri eller i sjældne tilfælde akut nyresvigt. Risikoen for tilsvarende virkninger kan ikke udelukkes for AIIRA’er. Som for andre antihypertensive lægemidler kan en kraftig blodtryksreduktion hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller cerebrovaskulær iskæmisk lidelse resultere i myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Den antihypertensive virkning af candesartan kan forstærkes af lægemidler med blodtrykssænkende effekt, uansat om disse er ordineret som antihypertensiva eller til andre indikationer.

Graviditet

Behandling med AIIRA'er bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat AIIRA-behandling anses for at være absolut nødvendig, bør patienter, der planlægger at blive gravide, skifte til alternativ antihypertensiv behandling med fastlagt sikkerhedsprofil ved brug under graviditet. Når graviditet er konstateret, bør behandling med AIIRA’er straks seponeres og anden behandling iværksættes, hvis det skønnes hensigtsmæssigt (se pkt. 4.3 og 4.6).

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Pædiatrisk population

*Brug hos pædiatriske patienter, herunder patienter med nedsat nyrefunktion*

Candesartan "Krka" er ikke undersøgt hos børn med en glomerulær filtrationshastighed på under 30 ml/min/1,73m2 (se pkt. 4.2).

Hos børn med muligt nedsat intravaskulært volumen (f.eks. patienter behandlet med diuretika, især patienter med nedsat nyrefunktion) bør behandlingen med candesartan indledes under nøje lægeovervågning, og en lavere startdosis bør overvejes (se pkt. 4.2).

Hos patienter, der har haft deres første menstruation, skal muligheden for graviditet vurderes regelmæssigt. Der skal oplyses om og/eller træffes foranstaltninger til at forebygge risikoen for eksponering under graviditet (se pkt. 4.3 og 4.6).

Lactose

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

De kemiske forbindelser, som er undersøgt i kliniske farmakokinetikstudier omfatter hydrochlorthiazid, warfarin, digoxin, orale kontraceptiva (dvs. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamid, nifedipin og enalapril. Der er ikke påvist klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner med disse lægemidler.

Samtidig anvendelse af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler (f.eks. heparin) kan øge kaliumniveauerne. Serum-kalium bør monitoreres, når det er relevant (se pkt. 4.4).

Reversible stigninger i serum-lithium-koncentrationer og toksicitet er blevet rapporteret ved samtidig brug af lithium og ACE-hæmmere.En tilsvarende virkning kan forekomme med AIIRA’er. Brug af candesartan samtidig med lithium anbefales ikke. Hvis samtidig behandling er nødvendig, anbefales omhyggelig monitorering af serum-lithium-niveauer.

Når AIIRA’er anvendes samtidigt med non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID’er) (f.eks. selektive COX-2 hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og non-selektive NSAID’er), kan den antihypertensive virkning svækkes.

Som for ACE-hæmmere kan samtidig anvendelse af AIIRA’er og NSAID’er medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, inklusive mulig akut nyresvigt og en stigning i serum-kalium, især hos patienter med allerede nedsat nyrefunktion. Kombinationen bør administreres med forsigtighed, især hos ældre. Patienterne bør være velhydrerede, og monitorering af nyrefunktionen bør overvejes efter opstart af samtidig behandling og herefter periodisk.

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Brug af AIIRA'er anbefales ikke i første trimester (se pkt. 4.4) og er kontraindiceret i andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske studier af risikoen for teratogenicitet ved behandling med ACE-hæmmere i første graviditets trimester er inkonklusive, men en let forøget risiko kan ikke udelukkes. Selvom der ikke foreligger kontrollerede epidemiologiske data om risikoen ved AIIRA'er, kan der være lignende risici for denne gruppe lægemidler. Medmindre fortsat AIIRA-behandling anses for at være absolut nødvendig, bør patienter, der planlægger at blive gravide, skifte til alternativ antihypertensiv behandling med fastlagt sikkerhedsprofil ved brug under graviditet. Når graviditet er konstateret, bør behandling med AIIRA'er straks seponeres, og anden behandling bør iværksættes, hvis det skønnes hensigtsmæssigt.

Det er kendt, at AIIRA-behandling i andet og tredje trimester forårsager human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

I tilfælde af eksponering for AIIRA'er i andet eller tredje graviditetstrimester anbefales det at foretage ultralydsscanning af nyrefunktion og kranie.

Børn, hvis mødre har taget AIIRA'er, skal overvåges nøje for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

Da der ikke foreligger oplysninger om brug af Candesartan "Krka" under amning, anbefales Candesartan "Krka" ikke. Andre behandlinger med bedre fastlagte sikkerhedsprofiler under amning anbefales, især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af candesartans virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det bør dog tages i betragtning, at der undertiden kan optræde svimmelhed og træthed under behandlingen.

* 1. **Bivirkninger**

Behandling af hypertension

I kontrollerede kliniske studier var bivirkningerne lette og forbigående. Den samlede hyppighed af bivirkninger viste ingen sammenhæng med dosis eller alder. Seponering af behandling på grund af bivirkninger var ens for candesartancilexetil (3,1 %) og placebo (3,2 %).

I en samlet analyse af resultaterne fra kliniske studier med hypertensive patienter blev bivirkninger ved candesartancilexetil defineret på basis af en hyppighed, der var mindst 1 % højere for candesartancilexetil end for placebo. Ifølge denne definition var de hyppigst rapporterede bivirkninger svimmelhed/vertigo, hovedpine og luftvejsinfektion.

Nedenstående tabel viser bivirkninger fra kliniske studier og erfaringer efter markedsføring.

Hyppighederne, der er anvendt i tabellerne i hele dette pkt. er

* Meget almindelig (≥ 1/10)
* Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)
* Ikke almindelig (≥ 1/1000 til < 1/100)
* Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1000)
* Meget sjælden (< 1/10.000)
* Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Systemorganklasse | Hyppighed | Bivirkning |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Almindelig | Luftvejsinfektion |
| Blod og lymfesystem | Meget sjælden | Leukopeni, neutropeni og agranulocytose |
| Metabolisme og ernæring | Meget sjælden | Hyperkaliæmi, hyponatriæmi |
| Nervesystemet | Almindelig | Svimmelhed/vertigo, hovedpine |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget sjælden | Hoste |
| Mave-tarm-kanalen | Meget sjælden | Kvalme |
| Ikke kendt | Diarré |
| Lever og galdeveje | Meget sjælden | Stigning i leverenzymer, abnorm leverfunktion eller hepatitis |
| Hud og subkutane væv | Meget sjælden | Angioødem, udslæt, urticaria, kløe |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Meget sjælden | Rygsmerter, artralgi, myalgi |
| Nyrer og urinveje | Meget sjælden | Nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt hos disponerede patienter (se pkt. 4.4) |

Laboratoriefund

Generelt havde candesartancilexetil ingen indflydelse af klinisk betydning på laboratorieværdier målt rutinemæssigt. Som for andre hæmmere af renin-angiotensin-aldosteron-systemet er der set mindre fald i hæmoglobin. Det er normalt ikke nødvendigt rutinemæssigt at monitorere laboratorieparametre hos patienter, der behandles med candesartancilexetil. Dog anbefales regelmæssig monitorering af serum-kalium og serum-kreatinin hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Sikkerheden af candesartancilexetil blev overvåget hos 255 hypertensive børn og unge i alderen fra 6 år til < 18 år i et 4 ugers klinisk effektstudie og et 1-års åbent studie (se pkt. 5.1). I næsten alle de forskellige systemorganklasser defineres hyppigheden af bivirkninger hos børn som almindelig/ikke almindelig. Selv om arten og sværhedsgraden af bivirkningerne er den samme som hos voksne (se tabellen ovenfor), er hyppigheden af alle bivirkningerne højere hos børn og unge, især:

* Hovedpine, svimmelhed og infektion i øvre luftveje er “meget almindelig" (dvs. ≥ 1/10) hos børn og almindelig (≥ 1/100 til < 1/10) hos voksne.
* Hoste er “meget almindelig" (dvs. > 1/10) hos børn og meget sjælden (< 1/10.000) hos voksne.
* Udslæt er “almindelig" (dvs. ≥ 1/100 til < 1/10) hos børn og “meget sjælden" (< 1/10.000) hos voksne.
* Hyperkaliæmi, hyponatriæmi og abnorm leverfunktion er ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100) hos børn og meget sjælden (< 1/10.000) hos voksne.
* Sinus-arytmi, nasopharyngitis, pyreksi er “almindelig" (dvs. ≥ 1/100 til < 1/10), og oropharyngeale smerter er “meget almindelig" (dvs. ≥ 1/10) hos børn, men er ikke rapporteret hos voksne. Disse er dog midlertidige og udbredte børnesygdomme.

Den overordnede sikkerhedsprofil for candesartancilexetil hos pædiatriske patienter afviger ikke signifikant fra sikkerhedsprofilen hos voksne.

Behandling af hjertesvigt

Bivirkningsprofilen for candesartancilexetilhos patienter med hjertesvigt stemte overens med lægemidlets farmakologi og patienternes sundhedsstatus. I det kliniske studieprogram CHARM, hvor candesartancilexetil.i doser op til 32 mg (n=3.803) blev sammenlignet med placebo (n=3.796), seponerede 21,0 % i candesartancilexetil-gruppen og 16,1 % i placebo-gruppen behandlingen på grund af bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger var hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion. Disse bivirkninger var hyppigere hos patienter over 70 år, hos diabetikere og hos patienter, som fik andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, især en ACE-hæmmer og/eller spironolacton.

Nedenstående tabel viser bivirkninger fra kliniske studier og erfaringer efter markedsføring.

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem | Meget sjælden | Leukopeni, neutropeni og agranulocytose |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig | Hyperkaliæmi |
|  | Meget sjælden | Hyponatriæmi |
| Nervesystemet | Meget sjælden | Svimmelhed, hovedpine |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Hypotension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget sjælden | Hoste |
| Mave-tarm-kanalen | Meget sjælden | Kvalme |
| Ikke kendt | Diarré |
| Lever og galdeveje | Meget sjælden | Stigning i leverenzymer, abnorm leverfunktion eller hepatitis |
| Hud og subkutane væv | Meget sjælden | Angioødem, udslæt, urticaria, kløe |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Meget sjælden | Rygsmerter, artralgi, myalgi |
| Nyrer og urinveje | Almindelig | Nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt hos disponerede patienter (se pkt. 4.4) |

Laboratoriefund

Hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion er almindelig hos patienter, der behandles med Candesartan "Krka" for indikationen hjertesvigt. Regelmæssig monitorering af serum-kreatinin og serum-kalium anbefales (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Symptomer

Ud fra farmakologiske overvejelser vil hovedsymptomerne på overdosering sandsynligvis være hypotension og svimmelhed. I individuelle rapporter om overdosering (med op til 672 mg candesartancilexetil) kom patienterne sig uden komplikationer.

Behandling

Hvis symptomgivende hypotension skulle opstå, bør symptomatisk behandling institueres og vitale tegn monitoreres. Patienten bør anbringes i liggende stilling med eleverede ben. Hvis dette ikke er tilstrækkeligt, bør plasmavolumen øges ved infusion af for eksempel isotonisk natriumchlorid infusionsvæske. Sympatomimetiske lægemidler kan administreres, hvis ovennævnte tiltag ikke er tilstrækkelige.

Candesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

* 1. **Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
   1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-antagonister, usammensatte.

ATC-kode: C 09 CA 06.

Virkningsmekanisme

Angiotensin II er det primære vasoaktive hormon i renin-angiotensin-aldosteron-systemet og spiller en rolle i patofysiologien for hypertension, hjertesvigt og andre kardiovaskulære sygdomme. Det har også en rolle i patogenesen af målorganets hypertrofi og beskadigelse. De vigtigste fysiologiske virkninger af angiotensin II, såsom vasokonstriktion, aldosteronstimulering, regulering af salt- og vandbalancen og stimulering af cellevæksten, medieres via type I- (AT1-) receptoren.

Farmakodynamisk virkning

Candesartancilexetil er et prodrug egnet til oral anvendelse. Det omdannes hurtigt til den aktive substans, candesartan, via ester-hydrolyse under absorption fra mave-tarm-kanalen. Candesartan er en AIIRA, selektiv for AT1-receptorer, med kraftig binding til og langsom dissociation fra receptoren. Det er uden agonist-aktivitet.

Candesartan hæmmer ikke ACE, som omdanner angiotensin I til angiotensin II og nedbryder bradykinin. Der er ingen virkning på ACE og ingen forstærkning af bradykinin eller substans P. I kontrollerede kliniske studier, hvor candesartan blev sammenlignet med ACE-hæmmere, var hyppigheden af hoste lavere hos patienter, der fik candesartancilexetil. Candesartan binder ikke til og blokerer ikke andre af de hormonreceptorer eller ionkanaler, der vides at spille en vigtig rolle i den kardiovaskulære regulering. Antagonismen af angiotensin II- (AT1-) receptorer resulterer i dosisrelaterede stigninger i plasma-renin-niveauerne, i angiotensin I- og angiotensin II-niveauerne og i et fald i plasma-aldosteronkoncentrationen.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Hypertension*

Ved hypertension forårsager candesartan en dosisafhængig, langvarig reduktion i det arterielle blodtryk. Den antihypertensive virkning skyldes en nedsat systemisk perifer modstand uden reflektorisk stigning i hjertefrekvensen. Der er ikke tegn på alvorlig eller kraftig hypotension efter første dosis eller rebound-effekt efter behandlingsophør.

Efter administration af en enkelt dosis candesartancilexetil indtræder den antihypertensive virkning sædvanligvis inden for 2 timer. Ved fortsat behandling opnås størstedelen af blodtryksreduktionen, uanset dosis, i almindelighed i løbet af 4 uger og opretholdes under langtidsbehandling. I henhold til en meta-analyse er den gennemsnitlige additive effekt lille ved dosisøgning fra 16 mg til 32 mg en gang daglig. Under hensynstagen til den inter-individuelle variation kan der hos nogle patienter forventes en effekt, som er større end den gennemsnitlige effekt. Candesartancilexetil en gang daglig giver en effektiv og jævn blodtryksreduktion over 24 timer med lille variation mellem den maksimale effekt og daleffekten i løbet af dosisintervallet. Candesartans og losartans antihypertensive virkning og tolerabilitet blev sammenlignet i to randomiserede, dobbeltblindede studier hos i alt 1.268 patienter med let til moderat hypertension. Blodtryksreduktionen af dalniveauet (systolisk/diastolisk) var 13,1/10,5 mmHg ved 32 mg candesartancilexetil en gang daglig og 10,0/8,7 mmHg ved 100 mg losartankalium en gang daglig (forskellen i blodtryksreduktion var 3,1/1,8 mmHg, p<0,0001/p<0,0001).

Når candesartancilexetil gives samtidig med hydrochlorthiazid, er blodtryksreduktionen additiv. En øget antihypertensiv virkning kan også ses, når candesartancilexetil gives samtidig med amlodipin eller felodipin. Lægemidler, der hæmmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet, har en mindre udtalt antihypertensiv virkning hos sorte patienter (en typisk lav-renin population) end hos ikke-sorte patienter. Dette gælder også for candesartan. I et åbent klinisk studie med 5.156 patienter med diastolisk hypertension, var blodtryksreduktionen med candesartan-behandling signifikant lavere hos sorte end hos ikke-sorte patienter (14,4/10,3 mmHg *versus* 19,0/12,7 mmHg; p<0,0001/p<0,0001).

Candesartan øger nyrernes blodgennemstrømning og er enten uden indflydelse på eller øger den glomerulære filtrationsrate, mens den renale karmodstand og filtrationsfraktion nedsættes. I et 3‑måneders klinisk studie af hypertensive patienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri nedsatte den antihypertensive behandling med candesartancilexetil udskillelsen af albumin i urinen (albumin/kreatinin-ratio, middelværdi 30 %, 95 % konfidensinterval 15‑42 %). Der foreligger for tiden ingen data vedrørende effekten af candesartan på progressionen til diabetisk nefropati.

Effekten af candesartancilexetil 8‑16 mg (gennemsnitsdosis 12 mg) en gang daglig på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet blev undersøgt i et randomiseret klinisk studie med 4.937 ældre patienter (alder 70‑89 år; 21 % 80 år eller derover) med let til moderat hypertension, fulgt i gennemsnitligt 3,7 år (SCOPE: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Patienterne fik candesartancilexetil eller placebo sammen med anden antihypertensiv behandling, som blev tillagt efter behov. Blodtrykket blev reduceret fra 166/90 til 145/80 mmHg i candesartan-gruppen og fra 167/90 til 149/82 mmHg i kontrolgruppen. Der var ingen statistisk signifikant forskel i det primære endepunkt, større kardiovaskulære hændelser (kardiovaskulær mortalitet, ikke-letalt slagtilfælde og ikke-letalt myokardieinfarkt). Der var 26,7 hændelser pr. 1.000 patientår i candesartan-gruppen *versus* 30,0 hændelser pr. 1.000 patientår i kontrolgruppen (relativ risiko: 0,89; 95 % konfidensinterval 0,75‑1,06; p=0,19).

*Pædiatrisk population - hypertension*

Den antihypertensive virkning af candesartan blev evalueret hos hypertensive børn i alderen fra 1 år til <6 år og fra 6 år til < 17 år i to randomiserede, dobbeltblindede multicenterstudier med dosisintervaller af 4 ugers varighed.

Hos børn i alderen 1 år til <6 år blev 93 patienter, hvoraf 74 % havde en nyresygdom, randomiseret til at få en oral dosis candesartancilexetil-suspension 0,05, 0,20 eller 0,40 mg/kg en gang daglig.

Den primære analysemetode var hældning af ændringen i systolisk blodtryk (SBP) som en funktion af dosis. SBP og diastolisk blodtryk (DBP) faldt 6,0/5,2 til 12,0/11,1 mmHg i forhold til baseline på tværs af de tre doser af candesartancilexetil. Da der imidlertid ikke var nogen placebogruppe, er den reelle størrelse af blodtrykseffekten stadig uafklaret, hvilket vanskeliggør en afgørende vurdering af benefit/risk-balancen i denne aldersgruppe.

Hos børn i alderen 6 år til <17 år blev 240 patienter randomiseret til at få enten placebo eller lave, middel eller høje doser af candesartancilexetil i et forhold på 1: 2: 2: 2. Hos børn, som vejede <50 kg, var doserne af candesartancilexetil 2, 8 eller 16 mg en gang daglig. Hos børn, som vejede >50 kg, var doserne af candesartancilexetil 4, 16 eller 32 mg en gang daglig. Candesartan i samlede doser reducerede SiSBP med 10,22 mmHg (P<0,0001) og SiDBP (P=0,0029) med 6,56 mmHg i forhold til baseline. I placebogruppen var der også et fald på 3,667 mmHg i SiSBP (p=0,0074) og 1,80 mmHg for SiDBP (p=0.0992) i forhold til baseline. Trods den store placeboeffekt var alle de enkelte candesartandoser (og alle samlede doser) signifikant bedre end placebo. Maksimal respons i blodtryksfald hos børn under og over 50 kg blev nået ved doser på henholdsvis 8 mg og 16 mg, og virkningen stagnerede efter dette punkt.

Af de inkluderede patienter var 47 % sorte og 29 % kvinder, gennemsnitsalderen +/- SD var 12,9 +/- 2,6 år. Hos børn i alderen 6 år til < 17 år var der en tendens til ringere blodtrykseffekt hos sorte patienter sammenlignet med ikke-sorte patienter.

Hjertesvigt

Behandling med candesartancilexetil reducerer mortalitet, reducerer indlæggelser pga. hjertesvigt og forbedrer symptomerne hos patienter med nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel som vist i CHARM-programmet (Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity). CHARM var et placebo-kontrolleret, dobbeltblindt studieprogram hos patienter med kronisk hjertesvigt (CHF), NYHA-funktionsklasse II til IV, og bestod af tre separate studier: CHARM-Alternative (n=2.028) med patienter med LVEF ≤ 40 %, som pga. intolerans (hovedsageligt på grund af hoste, 72 %) ikke var i ACE-hæmmer behandling, CHARM-Added (n=2.548) med patienter med LVEF ≤ 40 % og behandlet med en ACE-hæmmer samt CHARM-Preserved (n=3.023) med patienter med LVEF > 40 %. Patienter i optimal CHF-behandling blev ved baseline randomiseret til placebo eller candesartancilexetil (titreret fra 4 mg eller 8 mg en gang daglig til 32 mg en gang daglig eller til højst tolererede dosis, gennemsnitsdosis var på 24 mg) og fulgt i en periode på gennemsnitligt 37,7 måned. Efter 6 måneders behandling havde 63 % af de patienter, som stadig fik candesartancilexetil (89 %), nået måldosis på 32 mg.

I CHARM-Alternative blev det sammensatte endepunkt, kardiovaskulær mortalitet eller første hospitalisering pga. kronisk hjertesvigt, signifikant reduceret med candesartan sammenlignet med placebo, hazard ratio (HR) 0,77 (95 % konfidensinterval: 0,67‑0,89; p<0,001). Det svarer til en relativ risikoreduktion på 23 %. 33,0 % af candesartan-patienterne (95 % konfidensinterval: 30,1‑36,0) og 40,0 % af placebo-patienterne (95 % konfidensinterval: 37,0‑43,1) oplevede dette endepunkt, absolut forskel, 7,0 % (95 % konfidensinterval: 11,2‑2,8). Det var nødvendigt at behandle 14 patienter i hele studiets varighed for at forhindre en patient i at dø af en kardiovaskulær hændelse eller i at blive indlagt for behandling af hjertesvigt. Det kombinerede endepunkt, mortalitet af alle årsager eller første hospitalisering pga. kronisk hjertesvigt, blev også signifikant reduceret med candesartan, HR 0,80 (95 % konfidensinterval: 0,70‑0,92; p=0,001). 36,6 % af candesartan-patienterne (95 % konfidensinterval: 33,7‑39,7) og 42,7 % af placebo-patienterne (95 % konfidensinterval: 39,6‑45,8) oplevede dette endepunkt, absolut forskel 6,0 % (95 % konfidensinterval: 10,3‑1,8). Både mortalitets- og morbiditets- (hospitalisering pga. kronisk hjertesvigt) komponenterne af disse kombinerede endepunkter bidrog til candesartans positive effekt. Behandling med candesartancilexetil resulterede i en forbedret NYHA-funktionsklasse (p=0,008).

I CHARM-Added blev det kombinerede endepunkt, kardiovaskulær mortalitet eller første hospitalisering pga. kronisk hjertesvigt, signifikant reduceret med candesartan sammenlignet med placebo, HR 0,85 (95 % konfidensinterval: 0,75‑0,96; p=0,011). Det svarer til en relativ risikoreduktion på 15 %. 37,9 % af candesartan-patienterne (95 % konfidensinterval: 35,2‑40,6) og 42,3 % af placebo-patienterne (95 % konfidensinterval: 39,6‑45,1) oplevede dette endepunkt, absolut forskel 4,4 % (95 % konfidensinterval: 8,2‑0,6). Det var nødvendigt at behandle 23 patienter i hele studiets varighed for at forhindre en patient i at dø af en kardiovaskulær hændelse eller i at blive indlagt for behandling af hjertesvigt. Det kombinerede endepunkt, mortalitet af alle årsager eller første hospitalisering pga. kronisk hjertesvigt, blev også signifikant reduceret med candesartan, HR 0,87 (95 % konfidensinterval: 0,78‑0,98; p=0,021). 42,2 % af candesartan-patienterne (95 % konfidensinterval: 39,5‑45,0) og 46,1 % af placebo-patienterne (95 % konfidensinterval: 43,4‑48,9) oplevede dette endepunkt, absolut forskel 3,9 % (95 % konfidensinterval: 7,8‑0,1). Både mortalitets- og morbiditetskomponenterne af disse sammensatte endepunkter bidrog til candesartans positive effekt. Behandling med candesartancilexetil resulterede i en forbedret NYHA funktionsklasse (p=0,020).

I CHARM-Preserved sås ingen statistisk signifikant reduktion i det kombinerede endepunkt, kardiovaskulær mortalitet eller første hospitalisering pga. hjertesvigt, HR 0,89 (95 % konfidensinterval: 0,77‑1,03; p =0,118).

Mortalitet af alle årsager var ikke statistisk signifikant, når den blev undersøgt separat i hver af de 3 CHARM-studier. Dog blev mortaliteten af alle årsager også opgjort i poolede populationer, CHARM-Alternative og CHARM-Added, HR 0,88 (95 % konfidensinterval: 0,79‑0,98; p=0,018) og alle tre studier, HR 0,91 (95 % konfidensinterval: 0,83‑1,00; p=0,055).

De gavnlige effekter af candesartan var de samme uanset alder, køn eller samtidig indtagelse af andre lægemidler. Candesartan var ligeledes effektivt hos patienter, der tog både betablokkere og ACE-hæmmere samtidig, og fordelen var til stede, uanset om patienterne fik de målsatte doser ACE-hæmmere, som anbefales i behandlingsguidelines eller ej.

Hos patienter med kronisk hjertesvigt og nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel (LVEF ≤ 40 %) mindsker candesartan den systemiske vaskulære modstand og lungearterie-indkilingstrykket, øger plasma-renin-aktiviteten og angiotension II-koncentrationen og nedsætter aldosteron-niveauet.

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning.

VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelen ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption og fordeling

Efter oral indgift omdannes candersartancilexetil til den aktive substans candesartan. Den absolutte biotilgængelighed af candesartan er ca. 40 % efter en oral opløsning af candesartan cilexetil. Den relative biotilgængelighed af tabletten sammenlignet med den orale opløsning er ca. 34 % med meget lille variabilitet. Den estimerede absolutte biotilgængelighed af tabletten er derfor 14 %. Den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration (Cmax) nås i løbet af 3‑4 timer efter tabletindtagelse. Serumkoncentrationen af candesartan stiger lineært med stigende doser inden for det terapeutiske dosisinterval. Der er ikke observeret nogen kønsrelateret forskel for candesartans farmakokinetik. Arealet under kurven versus tidskurven (AUC) for candesartan, påvirkes ikke signifikant af fødeindtagelse.

Candesartan er stærkt bundet til plasmaproteiner (mere end 99 %). Det tilsyneladende fordelingsvolumen for candesartan er 0,1 1/kg.

Biotilgængeligheden af candesartan påvirkes ikke af fødeindtagelse.

Biotransformation og elimination

Candesartan elimineres overvejende uomdannet via urinen og galden og omdannes kun i ringe grad via levermetabolisme (CYP2C9). Foreliggende interaktionsstudier tyder ikke på nogen virkning på CYP2C9 og CYP3A4. Baseret på *in vitro* data forventes det ikke, at der vil opstå nogen interaktion *in vivo* med lægemidler, hvis metabolisme afhænger af cytokrom P450-isoenzymerne CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Den terminale t½ for candesartan er ca. 9 timer. Der er ingen akkumulering efter gentagne doser.

Den totale plasma-clearance af candesartan er ca. 0,37 ml/min/kg med en renal clearance på ca. 0,19 ml/min/kg. Den renale elimination af candesartan sker såvel via glomerulær filtration som via aktiv tubulær sekretion. Efter en enkelt oral dosis af 14C mærket candesartancilexetil udskilles ca. 26 % af dosis i urinen som candesartan og 7 % som en inaktiv metabolit, mens ca. 56 % af dosis genfindes i fæces som candesartan og 10 % som den inaktive metabolit.

Farmakokinetik hos særlige befolkningsgrupper

Hos ældre (> 65 år) er Cmax og AUC for candesartan øget med henholdsvis ca. 50 % og 80 % i sammenligning med yngre forsøgspersoner. Alligevel er blodtryksreduktionen og hyppigheden af bivirkninger efter en given candesartandosis ens hos yngre og ældre patienter (se pkt. 4.2).

Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion steg Cmax og AUC for candesartan efter gentagne doseringer med henholdsvis ca. 50 % og 70 %, men t½ var uændret i sammenligning med patienter med normal nyrefunktion. De tilsvarende ændringer hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion var henholdsvis ca. 50 % og 110 %. Den terminale t½ for candesartan var omtrent fordoblet hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion. AUC for candesartan hos patienter i hæmodialyse var i samme størrelsesorden som den, der ses hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion.

I to studier, begge med patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, var der en stigning i gennemsnitlig AUC for candesartan på ca. 20 % i det ene studie og 80 % i det andet (se pkt. 4.2). Der er ingen erfaringer hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Candesartans farmakokinetiske egenskaber blev undersøgt hos hypertensive børn i alderen 1 år til <6 år og 6 år til <17 år i to PK-studier med enkeltdoser.

Hos børn i alderen 1 år til <6 år fik 10 børn, der vejede 10 til < 25 kg, en enkelt dosis på 0,2 mg/kg, oral suspension. Der var ingen sammenhæng mellem Cmax og AUC og alder eller vægt.

Der er ikke indsamlet nogen clearance-data. Den mulige sammenhæng mellem clearance og vægt/alder i denne population kendes derfor ikke.

Hos børn i alderen 6 år til <17 år fik 22 børn en enkelt dosis på 16 mg. Der var ingen sammenhæng mellem Cmax og AUC og alder. Vægt synes dog at korrelere signifikant med Cmax (p=0,012) og AUC (p=0.011). Der er ikke indsamlet nogen clearance-data. Den mulige sammenhæng mellem clearance og vægt/alder i denne population kendes derfor ikke.

Børn >6 år havde samme eksponering som voksne, der fik samme dosis.

Candesartancilexetils farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter

<1 år.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der var ingen tegn på unormal systemisk eller målorgantoksicitet ved klinisk relevante doser. I non-kliniske sikkerhedsstudier med høje doser påvirkede candesartan nyrerne og de røde blodlegemer hos mus, rotter, hunde og aber. Candesartan forårsagede en reduktion i parametre for de røde blodlegemer (erytrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Virkninger på nyrerne (så som interstitiel nefritis, tubulær distension, basofile tubuli; øgede plasmakoncentrationer af urinstof og kreatinin) blev fremkaldt af candesartan og kunne være sekundære til den hypotensive effekt, der medfører ændringer i den renale blodgennemstrømning. Endvidere inducerede candersartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler. Disse ændringer antages at være fremkaldt af de farmakologiske virkninger af candesartan. Det ser ikke ud til, at hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler har nogen relevans hos mennesker ved terapeutiske doser af candesartan.

I non-kliniske studier hos normotensive, neonatale og unge rotter medførte candesartan en reduktion i kropsvægt og hjertevægt. Som hos voksne dyr anses disse virkninger at være forårsaget af candesartans farmakologiske virkning. Ved den laveste dosis på 10 mg/kg var eksponeringen for candesartan mellem 12 og 78 gange de niveauer, der blev fundet hos børn i alderen 1 år til < 6 år, som fik candesartancilexetil i en dosis på 0,2 mg/kg, og 7 til 54 gange de niveauer, der blev fundet hos børn i alderen 6 år til < 17 år, som fik candesartancilexetil i en dosis på 16 mg. Da der ikke blev identificeret noget dosisniveau, hvor ingen skadelig virkning kunne observeres, er sikkerhedsmarginen for virkningerne på hjertevægt og den kliniske relevans af dette fund ukendt.

Føtotoksicitet er observeret i den sene del af graviditeten (se pkt. 4.6).

Data fra *in vitro* og *in vivo* mutagenicitetsstudier tyder på, at candersartan ikke vil udøve mutagen eller klastogen aktivitet ved klinisk anvendelse.

Der var intet tegn på karcinogenicitet.

Renin-angiotensin-aldosteron-systemet spiller en vigtig rolle i udviklingen af nyrerne in utero. Det er påvist, at blokering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet har medført unormal udvikling af nyrerne hos meget unge mus. Administrering af lægemidler, der virker direkte på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan ændre den normale udvikling af nyrerne. Derfor bør børn under 1 år ikke få Candesartan "Krka" (se pkt. 4.3).

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
   1. **Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Dibutylsebacat

Natriumlaurilsulfat

Hydroxypropylcellulose

Carmellosecalcium

Magnesiumstearat

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

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

2 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister af PVC/PVDC/Aluminium.

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

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

Polyethylen (HDPE) tabletbeholder med et anbrudssikret låg af polypropylen (PP): 250 tabletter i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

Medborgarplatsen 25

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

4 mg: 47189

8 mg: 47190

16 mg: 47191

32 mg: 47192

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

16. marts 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. april 2024