

 20. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Candesartan "Medical Valley", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33205

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Candesartan "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

2 mg: Hver tablet indeholder 2 mg candesartan cilexetil.

4 mg: Hver tablet indeholder 4 mg candesartan cilexetil.

8 mg: Hver tablet indeholder 8 mg candesartan cilexetil.

16 mg: Hver tablet indeholder 16 mg candesartan cilexetil.

32 mg: Hver tablet indeholder 32 mg candesartan cilexetil.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 2 mg tablet indeholder 90,6 mg lactose (som monohydrat).

Hver 4 mg tablet indeholder 88,7 mg lactose (som monohydrat).

Hver 8 mg tablet indeholder 49,4 mg lactose (som monohydrat).

Hver 16 mg tablet indeholder 98,7 mg lactose (som monohydrat).

Hver 32 mg tablet indeholder 197,5 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Candesartan "Medical Valley" 2 mg

7 mm, runde, hvide til råhvide tabletter mærket "2" på den ene side.

Candesartan "Medical Valley" 4 mg

7 mm, runde, hvide til råhvide tabletter med delekærv på den ene side og mærket "4" på den anden side.

Candesartan "Medical Valley" 8 mg

6,4 mm, runde, lyserøde tabletter (ikke ensartet med mulige små pletter af mørkere eller hvid farve) med delekærv på den ene side og mærket "8" på den anden side.

Candesartan "Medical Valley" 16 mg

7 mm, runde, lyserøde tabletter (ikke ensartet med mulige små pletter af mørkere eller hvid farve) med delekærv på den ene side og mærket "16" på den anden side.

Candesartan "Medical Valley" 32 mg

9,5 mm, runde, lyserøde tabletter (ikke ensartet med mulige små pletter af mørkere eller hvid farve) med delekærv på den ene side og mærket "32" på den anden side.

4 mg, 8 mg, 16 mg og 32 mg tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Candesartan "Medical Valley" er indiceret til

• Behandling af primær hypertension hos voksne.

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

• Behandling af voksne patienter med hjerteinsufficiens og nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel (venstre ventrikels ejektionsfraktion ≤ 40 %) når *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE)-hæmmere ikke tåles, eller som tillægsbehandling til ACE-hæmmere hos patienter med symptomatisk hjerteinsufficiens på trods af optimal behandling, når mineralokortikoid-receptorantagonister ikke tåles (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Dosering ved hypertension*

Anbefalet startdosis og sædvanlig vedligeholdelsesdosis er Candesartan "Medical Valley" 8 mg én gang dagligt. Størstedelen af den antihypertensive effekt opnås inden for 4 uger. Hos nogle patienter, hvis blodtryk ikke er tilfredsstillende kontrolleret, kan dosis øges til 16 mg én gang dagligt og til maksimalt 32 mg én gang dagligt. Behandlingen bør justeres afhængigt af blodtryksresponset.

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

*Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis hos ældre patienter.

*Patienter med intravaskulær volumendepletion*

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

*Nedsat nyrefunktion*

Startdosis er 4 mg til patienter med nyreinsufficiens, herunder patienter i hæmodialyse. Dosis bør titreres efter respons. Der er begrænset erfaring hos patienter med meget svær eller slutstadium af nyreinsufficiens (kreatininclearance (Clkreatinin) < 15 ml/minut) (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

En startdosis på 4 mg én gang dagligt anbefales til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Dosis kan justeres efter respons. Candesartan "Medical Valley" er kontraindiceret hos patienter med svært 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 følge heraf kan der være større behov for optitrering af Candesartan "Medical Valley" og 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 til < 18 år*

Den anbefalede startdosis er 4 mg én gang dagligt.

• Patienter, der vejer < 50 kg: Hos patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret, kan dosen øges til maksimalt 8 mg én gang dagligt.

• Patienter, der vejer ≥ 50 kg: Hos patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret, kan dosen øges til 8 mg én gang dagligt og derefter til 16 mg én gang dagligt om nødvendigt (se pkt. 5.1).

Doser over 32 mg er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter.

Størstedelen af den antihypertensive virkning opnås inden for 4 uger.

Hos børn med muligt nedsat intravaskulært volumen (f.eks. patienter, som behandles med diuretika, især dem med nedsat nyrefunktion), skal behandlingen med Candesartan "Medical Valley" indledes under nøje medicinsk monitorering, og en lavere startdosis end den generelle startdosis skal overvejes (se pkt. 4.4).

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

*Sorte pædiatriske patienter*

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

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

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

• Candesartan er kontraindiceret til børn i alderen under 1 år (se pkt. 4.3).

*Dosering ved hjerteinsufficiens*

Sædvanlig anbefalet startdosis af Candesartan "Medical Valley" er 4 mg én gang dagligt. Titrering til måldosis på 32 mg én gang dagligt (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 hjerteinsufficiens bør altid inkludere vurdering af nyrefunktionen, herunder monitorering af serumkreatinin og -kalium. Candesartan "Medical Valley" kan administreres sammen med anden behandling til hjerteinsufficiens, herunder ACE-hæmmere, betablokkere, diuretika og digitalis eller en kombination af disse lægemidler. Candesartan "Medical Valley" kan administeres sammen med en ACE-hæmmer til patienter med symptomatisk hjerteinsufficiens på trods af optimal standardbehandling, når mineralokortikoid-receptorantagonister ikke tåles. Kombination af en ACE-hæmmer, et kaliumbesparende diuretikum og Candesartan "Medical Valley" frarådes og bør kun overvejes efter nøje afvejning af de potentielle fordele og risici (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Særlige patientgrupper

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

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Candesartan "Medical Valley" i behandlingen af hjerteinsufficiens hos børn fra fødslen til 18 år er ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Candesartan "Medical Valley" bør tages én gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Biotilgængeligheden af candesartan påvirkes ikke af fødeindtagelse.

**4.3 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).

Svær leverinsufficiens og/eller kolestase.

Børn under 1 år (se pkt. 5.3).

Samtidig brug af Candesartan "Medical Valley" og lægemidler, der indeholder aliskiren, er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nyreinsufficiens (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (se pkt. 4.5 og 5.1).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Dobbeltblokade af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun foregå under specialisttilsyn og under nøje monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

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

Nyreinsufficiens

Som for andre lægemidler, der hæmmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan der forventes ændring i nyrefunktionen hos disponerede patienter, der behandles med Candesartan "Medical Valley".

Når Candesartan "Medical Valley" anvendes til hypertensive patienter med nyreinsufficiens, anbefales det at monitorere serumkalium- og -kreatinin-niveauet regelmæssigt. Der er begrænset erfaring hos patienter med meget svær eller slutstadium af nyreinsufficiens (Clkreatinin < 15 ml/minut). Hos disse patienter bør Candesartan "Medical Valley" titreres forsigtigt med omhyggelig monitorering af blodtrykket.

Evaluering af patienter med hjerteinsufficiens 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 "Medical Valley" anbefales det at monitorere serumkreatinin og -kalium. Kliniske studier med hjerteinsufficiens inkluderede ikke patienter med serumkreatinin > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

Pædiatrisk population, herunder pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion

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

Samtidig behandling med ACE hæmmer ved hjerteinsufficiens

Risikoen for bivirkninger, specielt hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (herunder akut nyresvigt) kan være øget, når Candesartan "Medical Valley" anvendes i kombination med en ACE-hæmmer. Tripelkombination med en ACE-hæmmer, en mineralokortikoid-receptorantagonist og candesartan frarådes. Anvendelse af disse kombinationer bør kun ske under specialisttilsyn og underlægges nøje monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II receptorblokkere bør ikke anvendes samtidig 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 "Medical Valley" bør derfor titreres omhyggeligt med nøje monitorering af blodtrykket hos patienter i hæmodialyse.

Nyrearteriestenose

Andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, herunder angiotensin II-receptorblokkere (AIIRA), kan forårsage forhøjet urinstof i blodet og serumkreatinin hos patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt nyre.

Nyretransplantation

Der er begrænset klinisk erfaring med anvendelse af candesartan til patienter, der har gennemgået en nyretransplantation.

Hypotension

Hypotension kan opstå under behandling med Candesartan "Medical Valley" hos patienter med hjerteinsufficiens. Det kan også opstå hos hypertensive patienter med intravaskulær volumendepletion, såsom dem, der får høje doser af diuretika. Der bør udvises forsigtighed ved påbegyndelse af behandlingen, og korrektion af hypovolæmi bør forsøges.

Hos børn med muligt intravaskulær volumendepletion (f.eks. patienter, som behandles med diuretika, især patienter med nedsat nyrefunktion), bør behandlingen med candesartan indledes under nøje medicinsk monitorering, og en lavere startdosis bør overvejes (se pkt. 4.2).

Anæstesi og kirurgi

Hos patienter behandlet med angiotension II-blokkere kan hypotension opstå under anæstesi og kirurgi på grund af blokering af renin-angiotension-systemet. Meget sjældent kan hypotensionen være så alvorlig, at det kan berettige anvendelse af intravenøs væske og/eller vasopressorbehandling.

Aortastenose og mitralklapstenose (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati)

Som for andre vasodilatatorer er særlig forsigtighed indiceret hos patienter, der lider af hæmodynamisk relevant aortastenose eller mitralklapstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær hyperaldosteronisme

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

Hyperkaliæmi

Samtidig anvendelse af Candesartan "Medical Valley" og kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauerne (for eksempel heparin, kombinationer af trimethoprim/sulfamethoxazol), kan medføre stigning i serumkalium hos hypertensive patienter. Monitorering af serumkalium bør foretages, når det er relevant.

Der kan opstå hyperkaliæmi hos patienter med hjerteinsufficiens, der behandles med Candesartan "Medical Valley". Regelmæssig monitorering af serumkalium anbefales. Kombination af en ACE-hæmmer, et kaliumbesparende diuretikum (for eksempel spironolacton) og Candesartan "Medical Valley" frarådes og bør kun overvejes efter omhyggelig evaluering af de mulige fordele og risici.

Intestinalt angioødem

Intestinalt angioødem er rapporteret hos patienter behandlet med angiotensin II-receptorblokkere, herunder candesartan (se pkt 4.8). Disse patienter har mavesmerter, kvalme, opkast og diarré. Symptomerne ophørte efter seponering af angiotensin II-receptorblokker. Hvis intestinalt angioødem diagnosticeres skal candesartan seponeres og passende moniteringen skal opstartes indtil alle symptomerne er væk.

Generelt

Hos patienter, hvis kartonus og nyrefunktion overvejende afhænger af aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (for eksempel patienter med svær hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), har behandling med andre lægemidler, som påvirker dette system, været forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri eller i sjældne tilfælde akut nyresvigt. Muligheden for tilsvarende virkninger kan ikke udelukkes for AIIRA’er. Som for andre antihypertensive lægemidler kan et stort fald i blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk cerebrovaskulær lidelse resultere i myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Den antihypertensive virkning af candesartan kan forøges af andre lægemidler med blodtrykssænkende virkninger, uanset om disse er ordineret som antihypertensiva eller til andre indikationer.

Graviditet

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 en fastlagt sikkerhedsprofil for brug under graviditet. Når graviditet er konstateret, bør behandling med AIIRA'er straks seponeres, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Hos postmenarche patienter skal sandsynligheden for graviditet evalueres regelmæssigt. Den relevante information bør gives og/eller der bør tages passende forholdsregler for at forebygge risikoen for eksponering under graviditet (se pkt. 4.3 og 4.6).

Candesartan "Medical Valley" indeholder lactose.

Candesartan "Medical Valley" bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

De kemiske forbindelser, som er undersøgt i kliniske farmakokinetikstudier, inkluderer 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 salter-statninger eller andre lægemidler (for eksempel heparin) kan øge kaliumniveauerne. Serumkalium bør monitoreres, når det er relevant (se pkt. 4.4).

Reversible stigninger i serumlithium-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 frarådes. Hvis samtidig behandling er nødvendig, anbefales omhyggelig monitorering af serumlithium-niveauer.

Når AIIRA’er anvendes samtidigt med non-steroide antiinflammatoriske midler (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 føre til øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder mulig akut nyresvigt og en stigning i serumkalium, især hos patienter med allerede nedsat nyrefunktion. Kombinationen bør administreres med forsigtighed, især hos ældre. Patienterne bør være velhydrerede, og det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter påbegyndelse af samtidig behandling og periodisk herefter.

Data fra kliniske studier har vist, at dobbeltblokade af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (herunder 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.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

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

Epidemiologiske undersøgelser af risikoen for teratogenicitet ved behandling med ACE-hæmmere i første graviditetstrimester ikke har været konklusive, men en let forøget risiko kan dog 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 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 indledes, hvis det er 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 under amning, frarådes Candesartan "Medical Valley". Andre behandlinger med bedre fastlagte sikkerhedsprofiler under amning anbefales, især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af candesartans virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det bør dog tages i betragtning, at der lejlighedsvis kan opstå svimmelhed og træthed under behandlingen med Candesartan "Medical Valley".

**4.8 Bivirkninger**

Behandling af hypertension

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

I en samlet analyse af resultaterne fra kliniske studier med hypertensive patienter blev bivirkninger ved candesartan cilexetil defineret på basis af en hyppighed, der var mindst 1 % højere for candesartan cilexetil 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 pkt. 4.8, 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) og Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorganklasser** | **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, intestinal angioødem |
| 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 candesartan ingen klinisk signifikante påvirkninger på laboratorieværdier målt rutinemæssigt. Som for andre hæmmere af renin-angiotensin-aldosteron-systemet blev der set mindre fald i hæmoglobin. Det er sædvanligvis ikke nødvendigt rutinemæssigt at monitorere laboratorieparametre hos patienter, der behandles med Candesartan "Medical Valley". Hos patienter med nedsat nyrefunktion anbefales dog regelmæssig monitorering af serumkalium og kreatinin.

Pædiatrisk population

Sikkerheden ved candesartan cilexetil blev overvåget hos 255 hypertensive børn og unge i alderen 6 til < 18 år under et 4-ugers klinisk virkningsstudie og et 1-årigt ublindet studie (se pkt. 5.1). Inden for næsten alle de forskellige systemorganklasser ligger hyppigheden af bivirkninger hos børn inden for det almindelige/ikke almindelige område. Mens beskaffenheden og sværhedsgraden af bivirkninger er sammenlignelige med det, som ses hos voksne (se tabellen ovenfor), er hyppigheden for alle bivirkninger højere hos børn og unge, især ved:

* Hovedpine, svimmelhed, og øvre luftvejsinfektion 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 unormal leverfunktion er "ikke almindelig" (≥ 1/1.000 til < 1/100) hos børn og "meget sjælden"" (< 1/10.000) hos voksne.

• Sinusarytmi, nasofaryngit og pyreksi er “almindelig" (dvs. >1/100 til <1/10) og orofaryngeale smerter er "meget almindelig" (dvs. ≥ 1/10) hos børn, men er ikke indberettet hos voksne. Det er imidlertid forbigående og udbredte børnesygdomme.

Den samlede sikkerhedsprofil for candesartan cilexetil hos pædiatriske patienter adskiller sig ikke signifikant fra sikkerhedsprofilen hos voksne.

Behandling af hjerteinsufficiens

Bivirkningsprofilen for candesartan hos voksne patienter med hjerteinsufficiens stemte overens med lægemidlets farmakologi og patienternes sundhedsstatus. I det kliniske studieprogram CHARM, hvor candesartan cilexetil i doser op til 32 mg (n = 3.803) blev sammenlignet med placebo (n = 3.796), seponerede 21,0 % i candesartan cilexetil-gruppen og 16,1 % i placebogruppen 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, intestinalt angioødem |
| 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 "Medical Valley" på indikationen hjerteinsufficiens. Regelmæssig monitorering af serumkreatinin og serumkalium 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

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Baseret på farmakologiske overvejelser er den vigtigste manifestation af overdosering sandsynligvis hypotension og svimmelhed. I individuelle rapporter om overdosering (med op til 672 mg candesartan cilexetil) hos voksne kom patienterne sig uden komplikationer.

Behandling

Hvis der opstår symptomatisk hypotension, bør symptomatisk behandlingen indledes og vitale tegn monitoreres. Patienten bør anbringes i liggende stilling med benene løftet. Hvis dette ikke er tilstrækkeligt, bør plasmavolumen øges ved infusion af f.eks. isotonisk saltvandsopløsning. Sympatomimetiske lægemidler kan gives, hvis ovennævnte tiltag ikke er tilstrækkelige.

Candesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Angiotensin II er det primære vasoaktive hormon i renin-angiotensin-aldosteron-systemet og spiller en rolle i patofysiologien for hypertension, hjerteinsufficiens 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

Candesartan cilexetil er et prodrug egnet til oral anvendelse. Det omdannes hurtigt til den aktive substans, candesartan, via esterhydrolyse i forbindelse med 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 undersøgelser, hvor candesartan blev sammenlignet med ACE-hæmmere, var hyppigheden af hoste lavere hos patienter, der fik candesartan cilexetil. 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-aldosteron-koncentrationen.

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 indgift af en enkelt dosis candesartan cilexetil 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 metaanalyse er den gennemsnitlige additive effekt ved dosisøgning fra 16 mg til 32 mg én gang dagligt lille. Under hensynstagen til den interindividuelle variation kan der hos nogle patienter forventes en effekt, som er større end den gennemsnitlige effekt. Candesartan cilexetil én gang dagligt 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. Det observerede fald i blodtrykket ved minimumseffekt (systolisk/diastolisk) var 13,1/10,5 mmHg ved 32 mg candesartan cilexetil én gang dagligt og 10,0/8,7 mmHg ved 100 mg losartankalium én gang dagligt (forskellen i blodtryksreduktion var 3,1/1,8 mmHg, p < 0,0001/p < 0,0001).

Når candesartan cilexetil gives samtidig med hydrochlorthiazid, er blodtryksreduktionen additiv. En øget antihypertensiv virkning kan også ses, når candesartan cilexetil gives samtidig med amlodipin eller felodipin.

Lægemidler, der hæmmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet, har en mindre udtalt anti-hypertensiv 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 candesartan cilexetil udskillelsen af albumin i urinen (albumin/kreatinin-ratio, middelværdi: 30 % med 95 % konfidensinterval: 15‑42 %). Der foreligger i øjeblikket ingen data vedrørende effekten af candesartan på progressionen til diabetisk nefropati.

Effekten af candesartan cilexetil 8‑16 mg (gennemsnitsdosis 12 mg) en gang dagligt på kar-diovaskulær morbiditet og mortalitet blev undersøgt i et randomiseret klinisk studier 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 candesartan cilexetil 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).

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorblokker 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-receptorblokkere.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere 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 standard-behandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorblokker 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.

Pædiatrisk population - hypertension

Candesartans antihypertensive virkninger blev evalueret hos hypertensive børn i alderen 1 til < 6 år og 6 til < 17 år i to randomiserede, dobbeltblinde 4-ugers multicenter-doseringsstudier.

Hos børn i alderen 1 til < 6 år blev 93 patienter, hvoraf 74 % havde en nyresygdom, randomiseret til at få en oral candesartan cilexetil-suspensionsdosis på 0,05, 0,20 eller 0,40 mg/kg én gang dagligt. Den primære analysemetode var hældningskoefficienten for ændringen i det systoliske blodtryk (SBP) som en funktion af dosis. SBP og det diastoliske blodtryk (DBP) faldt 6,0/5,2 til 12,0/11,1 mmHg fra *baseline* over de tre doser candesartan cilexetil. Da der imidlertid ikke var nogen placebogruppe, er størrelsen af blodtryksvirkningen usikker, hvilket vanskeliggør en entydig vurdering af fordele og risici i denne aldersgruppe.

Hos børn i alderen 6 til < 17 år blev 240 patienter randomiseret til at få enten placebo eller lave, mellemstore eller høje doser af candesartan cilexetil i forholdet 1:2:2:2. Til børn, som vejede < 50 kg, var candesartan cilexetil-doserne 2, 8, eller 16 mg en gang dagligt. Til børn, som vejede > 50 kg, var candesartan cilexetildoserne 4, 16 eller 32 mg én gang dagligt. Samlet reducerede Candesartan-doserne SiSBP med 10,2 mmHg (p < 0,0001) og SiDBP (p = 0,0029) med 6,6 mmHg fra *baseline*. I placebogruppen sås der også en reduktion på 3,7 mmHg i SiSBP (p = 0,0074) og 1,80 mmHg for SiDBP (p = 0,0992) fra *baseline*. På trods af den store placebovirkning var alle individuelle candesartandoser (og alle totaldoser) signifikant overlegne i forhold til placebo. Det maksimale dosisrespons til reduktion af blodtrykket hos børn under og over 50 kg blev opnået ved doser på henholdsvis 8 mg og 16 mg, og virkningen fladede ud efter det punkt.

Af forsøgsdeltagerne var 47 % sorte patienter og 29 % af kvindeligt køn; den gennemsnitlige alder +/- SD var 12,9 +/- 2,6 år. Hos børn i alderen 6 til < 17 år var der en tendens til, at blodtryksvirkningen var mindre hos sorte patienter sammenlignet med ikke-sorte patienter.

Hjerteinsufficiens

Behandling med candesartan cilexetil reducerer mortalitet, reducerer indlæggelser pga. hjerteinsufficiens 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).

Dette placebo-kontrollerede, dobbeltblindede studieprogram hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens (CHF), NYHA-funktionsklasse II til IV 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 ved *baseline* blev randomiseret til placebo eller candesartan cilexetil (titreret fra 4 mg eller 8 mg en gang dagligt til 32 mg en gang dagligt 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 candesartan cilexetil (89 %), nået måldosis på 32 mg.

I CHARM-Alternative blev det sammensatte endepunkt, kardiovaskulær mortalitet eller første hospitalisering pga. kronisk hjerteinsufficiens, 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 44 % af placebo-patienterne (95 % konfidensinterval: 37,0‑43,1) oplevede dette endepunkt, absolut forskel, 7,0 % (95 % konfidensinterval: 11,2‑2,8). Det er 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 hjerteinsufficiens. Det kombinerede endepunkt, mortalitet af alle årsager eller første hospitalisering pga. kronisk hjerteinsufficiens, 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 hjerteinsufficiens) komponenterne af disse kombinerede endepunkter bidrog til candesartans positive effekt. Behandling med Candesartan cilexetil resulterede i en forbedret NYHA-funktionsklasse (p = 0,008).

I CHARM-Added blev det kombinerede endepunkt, kardiovaskulær mortalitet eller første hospitalisering pga. kronisk hjerteinsufficiens, 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 er 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 hjerteinsufficiens. Det kombinerede endepunkt, mortalitet af alle årsager eller første hospitalisering pga. kronisk hjerteinsufficiens, 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 morbiditets-komponenterne af disse sammensatte endepunkter bidrog til candesartans positive effekt. Behandling med candesartan cilexetil resulterede i en forbedret NYHA funktionsklasse (p = 0,020).

I CHARM-Preserved sås ingen statistisk signifikant reduktion i det kombinerede ende-punkt, kardiovaskulær mortalitet eller første hospitalisering pga. hjerteinsufficiens, 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 data, 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 hjerteinsufficiens og nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel (LVEF ≤ 40 %) mindsker candesartan den systemiske vaskulære modstand og pulmonært kapillærkiletryk, øger plasma-renin-aktiviteten og angiotension II-koncentrationen og nedsætter aldosteron-niveauet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption og fordeling

Efter oral indgift omdannes candesartancilexetil 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 serumkoncentrationen i forhold til tidskurven (AUC) for candesartan påvirkes ikke signifikant af fødeindtagelse.

Candesartan er stærkt bundet til plasmaproteiner (> 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 interaktionsundersøgelser 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 halveringstid 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 candesartan cilexetil 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 populationer

Hos ældre (> 65 år) er Cmax og AUC for candesartan øget med henholdsvis ca. 50 % og 80 % i sammenligning med yngre forsøgsdeltagere. Blodtryksreduktionen og hyppigheden af bivirkninger er dog ens efter en given candesartan-dosis 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 svært nedsat nyrefunktion var henholdsvis ca. 50 % og 110 %. Den terminale t½ for candesartan var omtrent fordoblet hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. AUC for candesartan hos patienter i hæmodialyse var i samme størrelsesorden som den, der ses hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

I to studier, der begge inkluderede 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 svær leverinsufficiens.

Pædiatrisk population

De farmakokinetiske egenskaber for candesartan blev evalueret hos hypertensive børn i alderen 1 til < 6 år og 6 til < 17 år i to PK-studier med enkeltdosis.

Hos børn i alderen 1 til < 6 år fik 10 børn, som vejede 10 til < 25 kg, en enkelt dosis oral suspension på 0,2 mg/kg. Der var ingen sammenhæng mellem Cmax og AUC, hvad angår alder eller vægt. Der er ikke indsamlet nogen clearancedata, og derfor er sandsynligheden for en sammenhæng mellem clearance og vægt/alder i denne population ukendt.

Hos børn i alderen 6 til < 17 år fik 22 børn én 16 mg tablet som enkeltdosis. Der var ingen sammenhæng mellem Cmax og AUC i forhold til alder. Vægten synes imidlertid at have signifikant sammenhæng med Cmax (p = 0,012) og AUC (p = 0,011). Der er ikke indsamlet nogen clearancedata, og derfor er sandsynligheden for en sammenhæng mellem clearance og vægt/alder i denne population ukendt.

Børn i alderen > 6 år havde eksponering, der var sammenlignelig med voksne, som fik samme dosis.

Farmakokinetikken for candesartancilexetil er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter i alderen < 1 år.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der var ingen tegn på unormal systemisk eller målorgantoksicitet ved klinisk relevante doser. I non-kliniske sikkerhedsundersøgelser 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 med normotensive neonatale og juvenile rotter forårsagede candesartan en reduktion i legemsvægt og hjertets vægt. Som ved voksne dyr menes disse påvirkninger at skyldes candesartans farmakologiske virkning. Ved den laveste dosis på 10 mg/kg var eksponeringen for candesartan mellem 12 og 78 gange så højt som de niveauer, der blev fundet hos børn i alderen 1 til < 6 år, som fik candesartan cilexetil i en dosis på 0,2 mg/kg og 7 til 54 gange så højt som de niveauer, der blev fundet hos børn i alderen 6 til < 17 år, som fik en dosis på 16 mg candesartan cilexetil. Da der ikke blev identificeret noget niveau for ingen observerede bivirkninger (NOEL) i disse studier, er sikkerhedsmarginen for påvirkningen af hjertets vægt 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 for nyrernes udvikling *in utero*. Renin-angiotensin-aldosteron-systemblokade har vist sig at medføre unormal nyreudvikling hos meget unge mus. Administration af lægemidler, der virker direkte på renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan ændre den normale nyreudvikling. Derfor bør børn i alderen under 1 år ikke få candesartan (se pkt. 4.3).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Hydroxypropylcellulose

Carmellosecalcium

Macrogol 8000

Magnesiumstearat

Rød jernoxid (E172) (8 mg, 16 mg og 32 mg)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/Aluminium blister

Pakningsstørrelser:

2 mg: 28, 56 og 98 tabletter.

4 mg: 28, 30, 56 og 98 tabletter.

8 mg: 28, 30, 98, 100 og 105 tabletter.

16 mg: 28, 30, 98, 100 og 105 tabletter.

32 mg: 28, 98 og 100 tabletter.

HDPE-flaske med hvidt PP-låg med et integreret silicagel tørremiddel

Pakningsstørrelser:

4 mg: 98, 100, 105 og 110 tabletter.

8 mg: 98, 100, 105, 110, 200, 250, 500 og 505 tabletter.

16 mg: 98, 100, 105, 110, 200, 250, 500 og 505 tabletter.

32 mg: 98, 100, 105 og,110 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2 mg: 68612

4 mg: 68617

8 mg: 68618

16 mg: 68619

32 mg: 68620

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. marts 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-