

1. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Candesartan "Orion", tabletter**

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

27386

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Candesartan "Orion"

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

4 mg:

En tablet indeholder 4 mg candesartancilexetil.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 86,21 mg lactosemonohydrat.

8 mg:

En tablet indeholder 8 mg candesartancilexetil.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 105,85 mg lactosemonohydrat.

16 mg:

En tablet indeholder 16 mg candesartancilexetil.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 74,155 mg lactosemonohydrat.

32 mg:

En Candesartan tablet indeholder 32 mg candesartancilexetil.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 148,31 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

4 mg:

Hvide til næsten hvide, runde (diameter 7,1 mm), bikonvekse, ikke overtrukne tabletter med delekærv på en side og glat på den anden side. Tabletten kan deles i to lige store doser.

8 mg:

Pink til rødbrune, med hvidligt mosaikmønster, runde (diameter 8 mm), bikonvekse, ikke overtrukne tabletter med delekærv på en side og glat på den anden side. Tabletten kan deles i to lige store doser.

16 mg:

Lyserøde til svagt røde, runde (diameter 7,1 mm), bikonvekse, ikke overtrukne tabletter med delekærv på en side og glat på den anden side. Tabletten kan deles i to lige store doser.

32 mg:

Lyserøde til svagt røde, runde (diameter 9,5 mm), bikonvekse, ikke overtrukne tabletter med delekærv på begge sider. Tabletten kan deles i to lige store doser.

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

Candesartan "Orion" er indiceret til:

* Behandling af essentiel hypertension hos voksne.
* Behandling af voksne patienter med hjerteinsufficiens og nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel (venstre ventrikel ejektionsfraktion ≤ 40 %), når 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).
* Behandling af hypertension hos børn og unge i alderen 6 til < 18 år.
  1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Dosering ved hypertension*

Den anbefalede startdosis og sædvanlige vedligeholdelsesdosis af Candesartan "Orion" er 8 mg 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 til maksimalt 32 mg en gang daglig. Behandlingen bør justeres i henhold til blodtryksrespons.

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

*Ældre population*

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis hos ældre patienter.

*Patienter med nedsat intravaskulært volumen*

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

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

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

*Patienter med nedsat leverfunktion*

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

*Sorte patienter*

Den antihypertensive virkning af candesartan er lavere hos sorte patienter end hos ikke-sorte patienter. Som en konsekvens heraf kan der være større behov for optitrering af Candesartan "Orion" 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 til < 18 år:

Den anbefalede startdosis er 4 mg en gang daglig.

* For patienter, der vejer < 50 kg: hos patienter, hvis blodtryk ikke er kontrolleret tilstrækkeligt kan dosis øges til maksimalt 8 mg daglig.
* For patienter, der vejer > 50 kg: hos patienter, hvis blodtryk ikke er kontrolleret tilstrækkeligt kan dosis øges til 8 mg daglig og derefter til 16 mg, hvis det bliver 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.

For børn med potentiel intravaskulær volumendepletion (f.eks. patienter i behandling med diuretika, især de patienter, der har nedsat nyrefunktion), bør behandling med Candesartan "Orion" initieres under nøje medicinsk supervision, og der bør overvejes en lavere startdosis end den sædvanlige startdosis ovenfor (se pkt. 4.4).

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

Sorte, pædiatriske patienter:

Candesartans antihypertensive virkning 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 år til < 6 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.
* Candesartan "Orion" er kontraindiceret til børn i alderen under 1 år (se pkt. 4.3).

*Dosering ved hjerteinsufficiens*

Sædvanlig anbefalet startdosis af Candesartan "Orion" er 4 mg en gang daglig. Optitrering til måldosis på 32 mg en gang daglig (maksimaldosis) eller til den højste 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 "Orion" kan anvendes sammen med anden behandling til hjerteinsufficiens, herunder ACE-hæmmere, betablokkere, diuretika og digitalis eller en kombination af disse lægemidler. Candesartan "Orion" kan anvendes sammen med en ACE-hæmmer til patienter med symptomatisk hjerteinsufficiens på trods af optimal standard-behandling, når mineralokortikoid-receptorantagonister ikke tåles. Kombination af en ACE-hæmmer, et kaliumbesparende diuretikum og Candesartan "Orion" anbefales ikke og bør kun overvejes efter nøje afvejning af fordele og risici (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

*Særlige patientpopulationer*

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 "Orion"s sikkerhed og virkning hos børn i alderen fra fødslen til 18 år er ikke klarlagt i behandlingen af hjerteinsufficiens. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

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

Biotilgængeligheden af candesartan påvirkes ikke af fødeindtagelse.

* 1. **Kontraindikationer**
* overfølsomhed over for candesartancilexetil 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).
* alvorligt nedsat leverfunktion og/eller kolestase.
* børn i alderen under 1 år (se pkt. 5.3).

Samtidig brug af Cardensartan "Orion" 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 "Orion".

Når Candesartan "Orion" anvendes til hypertensive patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales det at monitorere serumkalium- og serumkreatininniveauet regelmæssigt. Der er begrænset erfaring hos patienter med meget alvorlig eller slutstadium af nedsat nyrefunktion (Clkreatinin < 15 ml/min). Hos disse patienter bør Candesartan "Orion" 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 "Orion" anbefales det at monitorere serumkreatinin og serumkalium. Kliniske studier med hjerteinsufficiens inkluderede ikke patienter med serumkreatinin > 265 μmol/l (> 3 mg/dl).

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.

Samtidig behandling med ACE-hæmmer ved hjerteinsufficiens

Risikoen for bivirkninger, specielt hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) kan være øget, når Candesartan "Orion" anvendes i kombination med en ACE-hæmmer. 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 "Orion" 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 (AIIRA’ere), kan forhøje serumurinstof og serumkreatinin hos patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en nyre.

Nyretransplantation

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

Hypotension

Hypotension kan opstå hos patienter med hjerteinsufficiens i behandling med Candesartan "Orion". 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 for hypovolæmi.

Anæstesi og kirurgi

Hos patienter behandlet med angiotension II-antagonister kan hypotension opstå under anæstesi og kirurgi 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 "Orion" frarådes derfor til disse patienter.

Hyperkaliæmi

Samtidig anvendelse af Candesartan "Orion" og kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauerne (f.eks. heparin), 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 "Orion". Regelmæssig monitorering af serumkalium anbefales. Kombination af en ACE-hæmmer, et kaliumbesparende diuretikum (f.eks. spironolacton) og Candesartan "Orion" frarådes og bør kun overvejes efter omhyggelig evaluering af de mulige fordele og risici.

Intestinalt angioødem

Der er indberettet intestinalt angioødem hos patienter i behandling med angiotensin II-receptorantagonister herunder candesartan (se pkt. 4.8). Disse patienter havde mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré. Symptomerne forsvandt efter seponering af angiotensin II-receptorantagonister. Hvis der diagnosticeres intestinalt angioødem, bør candesartan seponeres, og der bør iværksættes passende overvågning, indtil symptomerne er forsvundet fuldstændigt.

Generelt

Hos patienter, hvis kartonus og nyrefunktion overvejende er afhængigt af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (f.eks. patienter med alvorligt hjerteinsufficiens 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. Muligheden for tilsvarende virkninger kan ikke udelukkes for AIIRA’ere. 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 virkning, 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).

Pædiatrisk population

*Anvendelse til pædiatriske patienter, herunder patienter med nedsat nyrefunktion*

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

For børn med potentiel intravaskulær volumendepletion (f.eks. patienter i behandling med diuretika, især de patienter, der har nedsat nyrefunktion), bør behandling med Candesartan "Orion" initieres under nøje medicinsk supervision og der bør overvejes en lavere startdosis (se pkt. 4.2).

Hos patienter, der er begyndt at menstruere, skal muligheden for graviditet vurderes regelmæssigt. Der skal gives passende information og/eller der skal tages forholdsregler for at forebygge risikoen for eksponering under graviditet (se pkt. 4.3 og 4.6).

Hjælpestoffer

Candesartan "Orion" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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 farmakokinetik-studier, 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 salterstatninger eller andre lægemidler (f.eks. heparin) kan øge kaliumniveauerne. Serumkalium bør monitoreres, når det er relevant (se pkt. 4.4).

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

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’ere. Brug af candesartan samtidig med lithium frarådes. Hvis samtidig behandling er nødvendig, anbefales omhyggelig monitorering af serumlithium-niveauer.

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

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. **Graviditet og amning**

Graviditet

Det frarådes at bruge angiotensin II-antagonister (AIIA) under første trimester (se pkt. 4.4). Brug af AIIRA er kontraindiceret under andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. En let forhøjet risiko kan dog ikke udelukkes. Der er ingen kontrollerede epidemiologiske data angående risikoen ved brug af AIIA, men lignende risici kan eksistere for denne gruppe lægemidler. Medmindre fortsat behandling med AIIA vurderes at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skifte til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug ved graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med AIIA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes.

Eksponering for behandling med AIIA under andet og tredje trimester er kendt for at medføre human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkalæmi), se også pkt. 5.3.

Det anbefales at udføre ultralydsscanning for at tjekke nyrefunktionen og kraniet, hvis fosteret har været udsat for AIIA fra andet trimester.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIA skal observeres tæt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

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

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller 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 af og til kan opstå svimmelhed eller træthed under behandling med Candesartan "Orion"

* 1. **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 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 hyppigheden set for placebo. Ifølge denne definition var de hyppigst rapporterede bivirkninger svimmelhed/vertigo, hovedpine og luftvejsinfektion.

Tabel over bivirkninger

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 (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og 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, 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 | Meget sjælden | Nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt hos disponerede patienter (se pkt. 4.4) |

*Laboratorieværdier*

Generelt havde Candesartan "Orion" 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 Candesartan "Orion". Dog anbefales regelmæssig monitorering af serumkalium og serumkreatinin hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Pædiatrisk population*

Candesartancilexetils sikkerhed blev monitoreret hos 255 hypertensive børn og unge i alderen 6 år til < 18 år, i et 4‑ugers klinisk effekt-studie og et 1‑årigt open-label studie (se pkt. 5.1). Bivirkningshyppigheden hos børn, inden for næsten alle organklasser, er med frekvensen almindelige/ikke almindelig. Mens bivirkningernes art og sværhedsgrad svarer til voksnes (se tabellen ovenfor), så er hyppigheden for alle bivirkninger højere hos børn og unge, især for

* Hovedpine, svimmelhed og infektioner i de 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 anormal leverfunktion er ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100) hos børn og meget sjælden (< 1/10.000) hos voksne.
* Sinus arytmi, nasofaryngitis, pyrexi er “almindelig" (dvs. ≥ 1/100 til < 1/10) og orofaryngeal smerte er “meget almindelig" (dvs. ≥ 1/10) hos børn, men er ikke rapporteret hos voksne. Disse er dog forbigående og udbredte sygdomme i barndommen.

Candesartancilexetils overordnede sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter adskiller sig ikke signifikant fra sikkerhedsprofilen hos voksne.

Behandling af hjerteinsufficiens

Bivirkningsprofilen for Candesartan "Orion" hos patienter med *hjerteinsufficiens* stemte overens med lægemidlets farmakologi og patienternes helbredsmæssige tilstand. I det kliniske studieprogram CHARM, hvor Candesartan "Orion" 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 eller 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 | Forhøjede 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) |

*Laboratorieværdier*

Hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion er almindelig hos patienter, der behandles med Candesartan "Orion" 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](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 behandlingen 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 f.eks. isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske. Sympatomimetiske lægemidler kan administreres, hvis ovennævnte tiltag ikke er tilstrækkelige.

Candesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

* 1. **Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 09 CA 06. Midler med virkning på renin-angiotensin systemet; Angiotensin II receptor blokkere (arbs), usammensatte.

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

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 væskebalancen 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 absorptionen 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-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 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 virkning ved dosisøgning fra 16 mg til 32 mg en gang daglig lille. Under hensynstagen til den inter-individuelle variation kan der hos nogle patienter forventes en virkning, som er større end den gennemsnitlige virkning. Candesartancilexetil en gang daglig giver en effektiv og jævn blodtryksreduktion over 24 timer med lille variation mellem den maksimale virkning 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. Dal blodtryksreduktionen (systolisk/diastolisk) var 13,1/10,5 mmHg ved 32 mg candesartan cilexetil 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 candesartans virkning på progressionen til diabetisk nefropati.

Virkningen 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 (i alderen 70‑89 år; 21 % 80 år eller derover) med let til moderat hypertension, fulgt i gennemsnitligt 3,7 år (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

I to randomiserede, dobbeltblindede multicenter, 4‑ugers doseringsintervalstudier blev candesartans antihypertensive virkning evalueret hos hypertensive børn i alderen 1 år til < 6 år og 6 år til < 17 år.

93 børn i alderen 1 år til < 6 år, hvoraf 74 % havde nyresygdom, blev randomiserede til at modtage orale doser af candesartancilexetil-suspension 0,05, 0,20 eller 0,40 mg/kg en gang daglig. Den primære analysemetode var det systoliske blodtryks (SBT) hældningskoefficient som funktion af dosis. SBT og diastolisk blodtryk (DBT) faldt 6,0/5,2 til 12,0/11,1 mmHg fra baseline på tværs af 3 doser candesartancilexetil. Eftersom der ikke var nogen placebogruppe, forbliver den nøjagtige størrelse for virkning på blodtrykket usikker, hvilket medfører at en konklusiv vurdering af fordele-risici er vanskelig for denne aldersgruppe.

240 børn i alderen 6 år til < 17 år blev randomiserede til at få enten placebo eller lave, medium eller høje doser candesartancilexetil i forholdet 1: 2: 2: 2. For børn der vejede < 50 kg var candesartancilexetildoserne 2, 8 eller 16 mg en gang daglig. For børn der vejede > 50 kg var candesartancilexetil doserne 4, 16 eller 32 mg en gang daglig. Candesartan i poolede doser reducerede SiSBT med 10,2 mmHg (P< 0,0001) og SiDBT (P=0,0029) med 6,6 mmHg fra baseline. I placebogruppen var der også en reduktion på 3,7 mmHg i SiSBT (p=0,0074) og 1,80 mmHg for SiDBT (p=0,0992) fra baseline. Trods den store placebovirkning var alle individuelle candesartandoser (og alle samlede doser) signifikant bedre end placebo. Maksimalt respons for reduktion af blodtryk hos børn under og over 50 kg blev nået med doser på hhv. 8 mg og 16 mg og virkningen var stabil herefter.

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

*Hjerteinsufficiens*

Behandling med candesartancilexetil reducerer mortalitet, reducerer indlæggelser pga. hjerteinsufficiens og forbedrer symptomerne hos patienter med nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel som vist i Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programmet.

Dette placebo-kontrollerede, dobbeltblinde studieprogram hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens (CHF) med NYHA-funktionsklasse II til IV bestod af tre separate studier: CHARM-Alternative (n=2.028) med patienter med venstre ventrikels ejektionsfraktion (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 candesartancilexetil (titreret fra 4 mg eller 8 mg en gang daglig til 32 mg en gang daglig eller til højst tolererede dosis, gennemsnitsdosis 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/kombinerede (anvend samme term teksten igennem) endepunkt af 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 40 % 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 til behandling af hjerteinsufficiens. Det kombinerede endepunkt af 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 virkning. 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 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 morbiditetskomponenterne af disse sammensatte endepunkter bidrog til candesartans positive virkning. 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. kronisk 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 samlede 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 virkninger 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 (venstre ventrikels ejektionsfraktion, LVEF ≤ 40 %) mindsker candesartan systemisk vaskulær modstand og pulmonalt kapillært indkilingstryk, øger plasma-renin-aktivitet og angiotension II-koncentration og nedsætter aldosteron-niveauer.

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 candersartan cilexetil til den aktive substans candesartan. Candesartans absolutte biotilgængelighed er ca. 40 % efter en oral opløsning af candesartancilexetil. 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. Candesartans serumkoncentration stiger lineært med stigende doser inden for det terapeutiske dosisinterval. Der er ikke observeret nogen kønsrelateret forskel for candesartans farmakokinetik. Arealet under serumkoncentrationskurven vs. 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.

Candesartans biotilgængelighed 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 cytochrom P450-isoenzymerne CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. candesartans terminale halveringstid 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 populationer*

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

Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion steg candesartans Cmax og AUC 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 %. Candesartans terminale halveringstid 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 evalueret hos hypertensive børn i alderen 1 år til < 6 år og 6 år til < 17 år i to enkeltdosis PK-studier.

Hos børn i alderen 1 til < 6 år fik 10 børn, der vejede 10 til < 25 kg, en enkeltdosis på 0,2 mg/kg oral suspension. Der var ingen korrelation mellem Cmax og AUC for alder eller vægt. Der er ikke indsamlet data mht. clearance. Derfor er muligheden for, at der er en korrelation mellem clearance og vægt/alder i denne population ikke kendt.

Hos børn i alderen 6 år til < 17 år fik 22 børn en enkeltdosis på 16 mg som tablet. Der var ingen korrelation mellem Cmax og AUC med alder. Vægten korrelerede dog tilsyneladende signifikant med Cmax (p=0,012) og AUC (p=0,011). Der er ikke indsamlet data mht. clearance. Derfor er muligheden for, at der er en korrelation mellem clearance og vægt/alder i denne population ikke kendt.

Børn > 6 år blev eksponeret som voksne og fik samme dosis.

Candesartancilexetils farmakokinetik er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter i alderen < 1 år.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata studier**

Der var ingen tegn på unormal systemisk toksicitet eller toksicitet i målorgan ved klinisk relevante doser. I prækliniske sikkerhedsstudier med høje doser påvirkede candesartan nyrerne og de røde blodlegemeparametre 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 virkning, der medfører ændringer i den renale blodgennemstrømning. Endvidere inducerede candesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler. Disse ændringer antages at være fremkaldt af candesartans farmakologiske virkninger. Det ser ikke ud til, at hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler har nogen relevans hos mennesker ved terapeutiske doser af candesartan.

I prækliniske studier med normotensive neonatale og unge rotter forårsagede candesartan en reduktion i kropsvægt og hjertets vægt. Som hos voksne dyr anses disse virkninger at være et resultat af candesartans farmakologiske virkning. Ved den laveste dosis på 10 mg/kg var eksponering for candesartan mellem 12 og 78 gange det niveau, der sås hos børn i alderen 1 til < 6 år, der fik en candesartancilexetil dosis på 0,2 mg/kg og 7 til 54 gange det niveau, der sås hos børn i alderen 6 år til < 17, der fik en candesartancilexetil dosis på 16 mg. Da der ikke blev identificeret en ingen-observeret-virkning i disse studier, er sikkerhedsintervallet for virkning på hjertets vægt og den kliniske relevans af disse fund ikke kendt.

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-aldosteronsystemet har en væsentlig rolle i nyrernes udvikling *in utero*. Blokering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet er vist at forårsage anormal udvikling af nyrerne hos meget unge mus. Administration af lægemidler, der virker direkte på reninangiotensinaldosteronsystemet kan påvirke nyrernes normale udvikling. Derfor må børn i alderen under 1 år ikke få Candesartan "Orion" (se pkt. 4.3).

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

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Hypromellose 2910 (E464)

Calciumstearat

Hydroxypropylcellulose (E463)

Dinatriumedetat

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

For styrkerne 8 mg, 16 mg og 32 mg desuden jernoxid, rød (E172).

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

2 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Al/OPA-Al-PVC-blister.

Transparent PVC/PVDC-Al-blister.

Pakningsstørrelser: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 og 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

4 mg: 47287

8 mg: 47288

16 mg: 47289

32 mg: 47290

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. november 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

1. april 2025