

2. maj 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Candesartancilexetil Copyfarm, tabletter (Orifarm)**

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

 27258

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Candesartancilexetil Copyfarm

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver tablet indeholder 32 mg candesartancilexetil.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 32 mg tablet indeholder 219,2 mg laktosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter (Orifarm).

Formålet med delekærven er ikke at kunne brække tabletten over.

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

Candesartancilexetil Copyfarm 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 ventrikel ejektionsfraktion ≤ 40 %), når angiotensinkonverterende enzym (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).
	1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Styrelsen gør opmærksom på, at ikke alle godkendte doseringsmuligheder/ anvendelsesmuligheder kan følges med dette præparat, hvorfor indlægssedlen bør informere brugeren om dette.

Dosering ved hypertension

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

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

*Ældre*

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 for eksempel patienter med muligt nedsat intravaskulært volumen (se pkt. 4.4).

*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 nyreinsufficiens (kreatinin-clearance (Clkreatinin) <15 ml/minut) (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

En startdosis på 4 mg én gang daglig anbefales til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

Dosis kan justeres efter respons. Candesartancilexetil Copyfarm er kontraindiceret hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion og/eller kolestase (se pkt. 4.3 og 5.2).

*Sorte patienter*

Den antihypertensive effekt af candesartan er lavere hos sorte patienter end hos ikke-sorte patienter. Som en konsekvens heraf kan der være større behov for optitrering af Candesartancilexetil Copyfarm 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 én gang daglig.

* Patienter, der vejer < 50 kg: Til patienter, hvis blodtryk er utilstrækkeligt kontrolleret, kan dosen øges til maksimalt 8 mg én gang dagligt.
* Patienter, der vejer ≥ 50 kg: Til patienter, hvis blodtryk er utilstrækkeligt 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 patienter med nedsat nyrefunktion), skal Candesartancilexetil Copyfarm-behandlingen indledes under nøje monitorering, og en lavere startdosis end den generelle ovennævnte startdosis skal overvejes (se pkt. 4.4).

Candesartancilexetil Copyfarm er ikke 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 lavere 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 undersøgt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives anbefalinger vedrørende dosering.

Candesartancilexetil Copyfarm er kontraindiceret til børn under 1 år (se pkt. 4.3).

Dosering ved hjerteinsufficiens

Sædvanlig anbefalet startdosis af Candesartancilexetil Copyfarm er 4 mg én gang daglig. Titrering til måldosis på 32 mg én gang daglig (maksimaldosis) eller til den højst tolererede dosis foretages ved at fordoble dosis med intervaller på mindst 2 uger (se pkt. 4.4). Evaluering af patienter med hjerteinsufficiens bør altid inkludere vurdering af nyrefunktionen, herunder monitorering af serum-kreatinin og serum-kalium.

Candesartancilexetil Copyfarm kan anvendes sammen med anden behandling til hjerteinsufficiens, herunder ACE-hæmmere, betablokkere, diuretika og digitalis eller en kombination af disse lægemidler. Candesartancilexetil Copyfarm 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 Candesartancilexetil Copyfarm anbefales ikke og bør kun overvejes efter nøje afvejning af 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 Candesartancilexetil Copyfarm i behandlingen af hjerteinsufficiens hos børn fra fødslen til 18 år er ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Candesartancilexetil Copyfarm bør tages én 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).
* Stærkt nedsat leverfunktion og/eller kolestase.
* Børn under 1 år (se pkt. 5.3).
* Samtidig brug af Candesartancilexetil Copyfarm 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**

*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.

*Nedsat nyrefunktion*

Som for andre lægemidler der hæmmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan der forventes ændring i nyrefunktionen for disponerede patienter, der behandles med Candesartancilexetil Copyfarm.

Når Candesartancilexetil Copyfarm anvendes til hypertensive patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales det at monitorere serum-kalium- og serum-kreatininniveauet regelmæssigt. Der er begrænset erfaring hos patienter med meget alvorlig eller slutstadium af nyreinsufficiens (Clkreatinin < 15 ml/minut). Hos disse patienter bør Candesartancilexetil Copyfarm 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 Candesartancilexetil Copyfarm anbefales det at monitorere serum-kreatinin og serum-kalium 30 regelmæssigt. Kliniske forsøg med hjerteinsufficiens inkluderede ikke patienter med serum-kreatinin > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

*Pædiatrisk population, herunder pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion*

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

*Samtidig behandling med ACE-hæmmer ved hjerteinsufficiens*

Risikoen for bivirkninger, specielt hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) kan være øget, når Candesartancilexetil Copyfarm 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. Candesartancilexetil Copyfarm bør derfor titreres forsigtigt med omhyggelig monitorering af blodtrykket hos patienter i hæmodialyse.

*Nyrearteriestenose*

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

*Nyretransplantation*

Der er ingen erfaring med anvendelse af Candesartancilexetil Copyfarm hos patienter, der for nyligt har fået foretaget nyretransplantation.

*Hypotension*

Hypotension kan opstå hos patienter med hjerteinsufficiens i behandling med Candesartancilexetil Copyfarm. 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.

Til børn med muligt nedsat intravaskulært volumen (f.eks. patienter, som behandles med diuretika, især patienter med nedsat nyrefunktion), bør Candesartancilexetil Copyfarm-behandlingen indledes under nøje monitorering, og en lavere startdosis bør overvejes (se pkt. 4.2).

*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. Candesartancilexetil Copyfarm anbefales derfor ikke til disse patienter.

*Hyperkaliæmi*

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

Der kan opstå hyperkaliæmi hos patienter med hjerteinsufficiens, der behandles med Candesartancilexetil Copyfarm.

Regelmæssig monitorering af serum-kalium anbefales. Kombination af en ACE-hæmmer, et kaliumbesparende diuretikum (for eksempel spironolacton) og Candesartancilexetil Copyfarm anbefales ikke 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 afhængig af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (for eksempel patienter med alvorlig hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inkl. 31 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 en kraftig blodtryksreduktion hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller cerebrovaskulær iskæmisk lidelse resultere i myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

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

Hjælpestoffer

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

*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).

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

* 1. **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 salterstatninger eller andre lægemidler (for eksempel heparin) kan øge kaliumniveauerne. Serum-kalium bør monitoreres, når det er relevant (se pkt. 4.4).

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

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

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

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

*Pædiatrisk population*

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

* 1. **Graviditet og amning**

*Graviditet*

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

Epidemiologiske undersøgelser af risikoen for teratogenicitet ved behandling med ACE-hæmmere i første graviditetstrimester er inkonklusive, men en let forøget risiko kan ikke udelukkes. Selvom der ikke foreligger kontrollerede epidemiologiske data om risikoen ved AIIRA'er, kan der være lignende risici for denne gruppe lægemidler. Medmindre fortsat AIIRA-behandling anses for at være absolut nødvendig, bør patienter, der planlægger at blive gravide, skifte til alternativ antihypertensiv 32 behandling med fastlagt sikkerhedsprofil ved brug under graviditet. Når graviditet er konstateret, bør behandling med AIIRA'er straks seponeres, og anden behandling bør iværksættes, hvis det skønnes hensigtsmæssigt.

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

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

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

*Amning*

Da der ikke foreligger oplysninger om brug af Candesartancilexetil Copyfarm under amning, anbefales Candesartancilexetil Copyfarm 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 undersøgelser af candesartans virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det bør dog tages i betragtning, at der kan optræde svimmelhed og træthed under behandlingen.

* 1. **Bivirkninger**

*Behandling af hypertension*

I kontrollerede kliniske undersøgelser 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 forsøg med hypertensive patienter blev bivirkninger ved candesartancilexetil defineret på basis af en hyppighed, der var mindst 1 % højere for candesartancilexetil end for placebo. Ifølge denne definition var de hyppigst rapporterede bivirkninger svimmelhed, hovedpine og luftvejsinfektion.

Nedenstående tabel viser bivirkninger fra kliniske forsøg 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) og meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

*Laboratoriefund*

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

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden ved candesartancilexetil 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 frekvensen for 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 frekvensen 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 candesartancilexetil hos pædiatriske patienter adskiller sig ikke signifikant fra sikkerhedsprofilen hos voksne.

*Behandling af hjerteinsufficiens*

Bivirkningsprofilen for Candesartancilexetil Copyfarm hos patienter med hjerteinsufficiens stemte overens med lægemidlets farmakologi og patienternes sundhedsstatus. I det kliniske studieprogram CHARM, hvor Candesartancilexetil Copyfarm i doser op til 32 mg (n=3.803) blev sammenlignet med placebo (n=3.796), seponerede 21,0 % i candesartancilexetil-gruppen og 16,1 % i placebo-gruppen behandlingen på grund af bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger var hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion.

Disse bivirkninger var hyppigere hos patienter over 70 år, hos diabetikere og hos patienter, som fik andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, især en ACE-hæmmer og/eller spironolacton.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **System organklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning**  |
| Blod og lymfesystem  | Meget sjælden  | Leukopeni, neutropeni og agranulocytose  |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig  | Hyperkaliæmi |
| Meget sjælden  | Hyponatræmi |
| Nervesystemet  | Meget sjælden  | Svimmelhed, hovedpine |
| Vaskulære sygdomme  | Almindelig  | Hypotension |
| Mave-tarm-kanalen  | Meget sjælden Ikke kendt | Kvalme, intestinalt angioødem 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 Candesartancilexetil Copyfarm på indikationen hjerteinsufficiens. Regelmæssig monitorering af serum-kreatinin og serum-kalium anbefales (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

* 1. **Overdosering**

*Symptomer*

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

*Behandling*

Hvis symptomgivende hypotension skulle opstå, bør symptomatisk behandlingen institueres og vitale tegn monitoreres. Patienten bør anbringes i liggende stilling med benene løftet. Hvis dette ikke er tilstrækkeligt, bør plasmavolumen øges ved infusion af for eksempel isotonisk natriumchloridinfusionsvæske. Sympatomimetiske lægemidler kan gives, 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. Angiotensin II-antagonister, 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 vandbalancen og stimulering af cellevæksten, medieres via type I- (AT1-) receptoren.

Farmakodynamisk virkning

Candesartancilexetil er et prodrug egnet til oral anvendelse. Det omdannes hurtigt til den aktive substans, candesartan, via ester-hydrolyse 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 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 effekt ved dosisøgning fra 16 mg til 32 mg én gang daglig lille. Under hensynstagen til den inter-individuelle variation kan der hos nogle patienter forventes en effekt, som er større end den gennemsnitlige effekt. Candesartancilexetil én gang daglig giver en effektiv og jævn blodtryksreduktion over 24 timer med lille variation mellem den maksimale effekt og daleffekten i løbet af dosisintervallet. Candesartans og losartans antihypertensive virkning og tolerabilitet blev sammenlignet i to randomiserede, dobbeltblindede forsøg hos i alt 1.268 patienter 35 med let til moderat hypertension. Trough blodtryksreduktionen (systolisk/diastolisk) var 13,1/10,5 mmHg ved 32 mg candesartancilexetil én gang daglig og 10,0/8,7 mmHg ved 100 mg losartankalium én 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 forsøg 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 en 3-måneders klinisk undersøgelse 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 % med 95 % konfidensinterval: 15-42 %). Der foreligger for tiden ingen data vedrørende effekten af candesartan på progressionen til diabetisk nefropati.

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

*Generelt*

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.

*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 cilexetilsuspensiondosis 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 cilexetildoserne 2, 8, eller 16 mg én gang dagligt. Til børn, som vejede > 50 kg, var candesartan cilexetildoserne 4, 16 eller 32 mg én gang dagligt. Samlet reducerede Candesartandoserne 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 candesartancilexetil 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).

CHARM var et placebo-kontrolleret, dobbeltblindet studieprogram hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens (CHF), NYHA-funktionsklasse II til IV, og bestod af tre separate studier: CHARMAlternative (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 candesartancilexetil (titreret fra 4 mg eller 8 mg én gang daglig til 32 mg én gang daglig eller til højst tolererede dosis, gennemsnitsdosis var på 24 mg) og fulgt i en periode på gennemsnitligt 37,7 måned. Efter 6 måneders behandling havde 63 % af de patienter, som stadig fik candesartancilexetil (89 %), nået måldosis på 32 mg.

I CHARM-Alternative blev det sammensatte endepunkt, kardiovaskulær mortalitet eller første hospitalisering pga. kronisk 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 36 forskel, 7,0 % (95 % konfidensinterval: 11,2-2,8). Det er nødvendigt at behandle 14 patienter i hele studiets varighed for at forhindre én 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 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 én 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 effekt. Behandling med candesartancilexetil resulterede i en forbedret NYHA funktionsklasse (p=0,020).

I CHARM-Preserved sås ingen statistisk signifikant reduktion i det kombinerede endepunkt, kardiovaskulær mortalitet eller første hospitalisering pga. 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, CHARMAlternative 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 lungearterie-indkilingstrykket, øger plasma-renin-aktiviteten og angiotension II-koncentrationen og nedsætter aldosteron-niveauet.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption og distribution*

Efter oral indgift omdannes candersartancilexetil til den aktive substans candesartan. Den absolutte biotilgængelighed af candesartan 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.

Serumkoncentrationen af candesartan stiger lineært med stigende doser inden for det terapeutiske dosisinterval. Der er ikke observeret nogen kønsrelateret forskel for candesartans farmakokinetik.

Arealet under kurven, der viser serumkoncentration over tid (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.

*Metabolisme 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 t½ for candesartan er ca. 9 timer. Der er ingen akkumulering efter gentagne doser.

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

*Farmakokinetik hos særlige befolkningsgrupper*

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

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

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

*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 en 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 en eksponering, der var sammenlignelig med den for voksne, som fik samme dosis.

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

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

Der var ingen tegn på unormal systemisk eller målorgantoksicitet ved klinisk relevante doser. I prækliniske 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 candesartan 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 prækliniske 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, som fik candesartancilexetil 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, 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* mutagenicitetsforsøg 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 under 1 år ikke få Candesartancilexetil Copyfarm (se pkt. 4.3)

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

 Hydroxypropyl cellulose (E463)

Laktosemonohydrat

Majsstivelse

Diethylen glykol monoethyl æter (Transcutol)

Magnesiumstearat

Rød jernoxid (E172)

* 1. **Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

 3 år

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blisterkort.

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

 Ingen særlige forholdsregler.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 73517

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 2. maj 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 -