

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Candesartan Devatis 4 mg tabletter
Candesartan Devatis 8 mg tabletter
Candesartan Devatis 16 mg tabletter
Candesartan Devatis 32 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

4 mg: Varje tablett innehåller 4 mg kandesartancilexetil.
8 mg: Varje tablett innehåller 8 mg kandesartancilexetil.
16 mg: Varje tablett innehåller 16 mg kandesartancilexetil.
32 mg: Varje tablett innehåller 32 mg kandesartancilexetil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Candesartan Devatis 4 mg: vita, runda, bikonvexa tabletter (cirka 7,5 mm i diameter), präglade med "4" på ena sidan och en skåra på den andra sidan.

Candesartan Devatis 8 mg: ljusrosa, runda, bikonvexa tabletter (cirka 7,5 mm i diameter), präglade med "8" på ena sidan och en skåra på den andra sidan.

Candesartan Devatis 16 mg: rosa, runda, bikonvexa tabletter (cirka 7,5 mm i diameter), präglade med "16" på ena sidan och en skåra på den andra sidan.

Candesartan Devatis 32 mg: rosa, runda, bikonvexa tabletter (cirka 10 mm i diameter), präglade med "32" på ena sidan och en skåra på den andra sidan.

Tabletterna kan delas upp i lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Candesartan Devatis är indicerat för:

- Behandling av primär hypertoni hos vuxna.
- Behandling av hypertoni hos barn och ungdomar i åldern 6 till <18 år.
- Behandling av vuxna patienter med hjärtsvikt och nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion (ejektionsfraktion vänster kammare $\leq 40\%$) när angiotensinkonverterande enzym (ACE)-hämmare inte tolereras eller som tilläggsbehandling till ACE-hämmare hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt, trots optimal behandling, när mineralkortikoidreceptorantagonister inte tolereras (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering vid hypertoni

Rekommenderad startdos och vanlig underhållsdos av kandesartan är 8 mg en gång dagligen. Huvuddelen av den blodtryckssänkande effekten uppnås inom 4 veckor efter påbörjad behandling. Hos vissa patienter vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt kan dosen ökas till 16 mg en gång dagligen och till maximalt 32 mg en gång dagligen. Behandlingen bör anpassas efter blodtrycksresponsen.

Kandesartan kan också administreras tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1). Tillägg av hydroklortiazid har visat sig ha en additiv blodtryckssänkande effekt i kombination med olika doser av kandesartan.

Äldre

Ingen justering av startdosen är nödvändig för äldre patienter.

Patienter med minskad blodvolym

En initial dos på 4 mg kan övervägas hos patienter med risk för hypotoni, till exempel patienter med möjlig volymdepletion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Startdosen är 4 mg för patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive patienter som genomgår hemodialys. Dosen skall titreras efter det kliniska svaret. Erfarenheten hos patienter med mycket svår eller terminal njurinsufficiens ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$) är begränsad (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

En initial dos på 4 mg en gång dagligen föreslås för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Dosen anpassas efter det kliniska svaret. Kandesartan är kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Svarta patienter

Den blodtryckssänkande effekten av kandesartan är mindre uttalad hos svarta än hos icke-svarta patienter. Följaktligen kan det vara nödvändigt att öka dosen av kandesartan och samtidig behandling oftare för att kontrollera blodtrycket hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population

Barn och ungdomar i åldern 6 till <18 år:

Den rekommenderade startdosen är 4 mg en gång dagligen.

- För patienter som väger <50 kg: Hos patienter vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt kan dosen ökas till maximalt 8 mg en gång dagligen.
- För patienter som väger ≥50 kg: Hos patienter vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt kan dosen ökas till 8 mg en gång dagligen och sedan till 16 mg en gång dagligen om det behövs (se avsnitt 5.1).

Doseringar över 32 mg har inte studerats hos pediatrika patienter.

Huvuddelen av den blodtryckssänkande effekten uppnås inom 4 veckor efter påbörjad behandling.

För barn med möjlig minskad blodvolym (t.ex. patienter som behandlas med diuretika, särskilt de med nedsatt njurfunktion) bör behandling med kandesartan inledas under noggrann medicinsk övervakning och en lägre startdos än den vanliga startdosen ovan bör övervägas (se avsnitt 4.4).

Kandesartan har inte studerats hos barn med glomerulär filtreringshastighet mindre än 30 ml/min/1,73 m² (se avsnitt 4.4).

Svarta pediatriiska patienter

Den blodtryckssänkande effekten av kandesartan är mindre uttalad hos svarta än hos icke-svarta patienter (se avsnitt 5.1).

Barn under 1 år till <6 år

- Säkerhet och effekt hos barn i åldern 1 till <6 år har inte fastställts. För närvarande tillgängliga data beskrivs i avsnitt 5.1, men ingen rekommendation om dosering kan ges.
- Kandesartan är kontraindicerat hos barn under 1 år (se avsnitt 4.3).

Dosering vid hjärtsvikt

Den vanligtvis rekommenderade initiala dosen är 4 mg kandesartancilexetil en gång per dygn. Upptitrering till måldosen 32 mg en gång per dygn (maxdos) eller högsta tolererade dos görs genom att dubblera dosen i intervall om minst 2 veckor (se avsnitt 4.4). Utvärdering av patienter med hjärtsvikt bör alltid omfatta bedömning av njurfunktion inklusive kontroll av serumkreatinin och serumkalium. Candesartan Devatis kan administreras tillsammans med andra läkemedel mot hjärtsvikt, inklusive ACE-hämmare, betablockerare, diuretika och digitalis eller en kombination av dessa läkemedel. Candesartan Devatis kan ges tillsammans med en ACE-hämmare till patienter med symtomatisk hjärtsvikt, trots optimal standardbehandling för hjärtsvikt, när mineralkortikoidreceptorantagonister inte tolereras. Kombinationen av en ACE-hämmare, ett kaliumsparande diuretikum och kandesartan rekommenderas inte och bör endast övervägas efter noggrann utvärdering av de potentiella fördelarna och riskerna (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Särskilda patientpopulationer

Ingen justering av startdosen är nödvändig för äldre patienter eller för patienter med minskad blodvolym eller nedsatt njurfunktion eller mild till måttlig leverfunktionsnedsättning.

Pediatrik population

Effekt och säkerhet för kandesartan för barn i åldern från födelsen till 18 år har inte fastställts vid behandling av hjärtsvikt. Det finns inga tillgängliga data.

Administreringssätt

Oral användning.

Candesartan Devatis skall tas en gång dagligen med eller utan föda.

Biotillgängligheten av kandesartan påverkas inte av mat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot kandesartancilexetil eller något av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gravyt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas.
- Barn under 1 år (se avsnitt 5.3).
- Samtidig användning av Candesartan Devatis och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Dubbel blockering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det finns belegg för att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockering av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om dubbel blockadbehandling anses absolut nödvändig, bör denna endast ske under specialistövervakning och med frekvent noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Nedsatt njurfunktion

Liksom med andra läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan förändringar i njurfunktionen förväntas hos känsliga patienter som behandlas med kandesartan.

När kandesartan används hos hypertensiva patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas regelbunden kontroll av serumkalium- och kreatininnivåerna. Erfarenheten hos patienter med mycket svår eller terminal njurinsufficiens ($Cl_{\text{kreatinin}} < 15 \text{ ml/min}$) är begränsad. Hos dessa patienter bör kandesartan titreras försiktigt med noggrann monitorering av blodtryck.

Utvärdering av patienter med hjärtsvikt skall inkludera regelbundna kontroller av njurfunktionen, speciellt hos äldre patienter (75 år eller äldre) och patienter med nedsatt njurfunktion. Under dosupptitrering av kandesartan rekommenderas kontroller av serumkreatinin och serumkalium. Kliniska prövningar kring hjärtsvikt inkluderade inte patienter med ett serumkreatinin $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Pediatrisk population, inklusive pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion

Kandesartan har inte studerats hos barn med glomerulär filtreringshastighet mindre än $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (se avsnitt 4.2).

Samtidig behandling med ACE-hämmare vid hjärtsvikt

Risken för biverkningar, särskilt hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt), kan öka när kandesartan används i kombination med en ACE-hämmare. En trippelkombination av en ACE-hämmare, en mineralokortikoidreceptorantagonist och kandesartan rekommenderas inte heller. Användning av dessa kombinationer bör ske under specialistövervakning och med frekvent noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Hemodialys

Under dialys kan blodtrycket vara särskilt känsligt för AT_1 -receptorblockad till följd av minskad plasmavolym och aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Därför bör kandesartan titreras försiktigt med noggrann kontroll av blodtrycket hos patienter som genomgår hemodialys.

Njurartärstenos

Läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, inklusive angiotensin II-receptorantagonister (AIIA), kan öka blodurea och serumkreatinin hos patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos hos patienter med en kvarvarande njure.

Njurtransplantation

Det finns begränsad klinisk erfarenhet avseende användning av kandesartan hos patienter som genomgått njurtransplantation.

Hypotension

Hypotoni kan uppstå under behandling med kandesartan hos patienter med hjärtsvikt. Det kan också förekomma hos hypertensiva patienter med minskad blodvolym, t.ex. patienter som får höga doser diuretika. Försiktighet bör iaktas när behandlingen inleds och korrigering av hypovolemi bör försökas.

För barn med möjlig intravaskulär volymdepletion (t.ex. patienter som behandlas med diuretika, särskilt de med nedsatt njurfunktion) bör behandling med kandesartan inledas under noggrann medicinsk övervakning och en lägre startdos bör övervägas (se avsnitt 4.2).

Anestesi och kirurgi

Hypotension kan uppstå under anestesi och kirurgi hos patienter som behandlas med angiotensin II-antagonister på grund av blockering av renin-angiotensinsystemet. I mycket sällsynta fall kan blodtrycksfallet vara så uttalat att det kan krävas intravenös vätsketillförsel och/eller vasopressorer.

Aortaklaff- och mitralklaffstenos (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati)

Liksom med andra vasodilatatorer krävs särskild försiktighet hos patienter som lider av hemodynamiskt relevant aorta- eller mitralklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Därför rekommenderas inte användning av kandesartan i denna population.

Hyperkalemi

Samtidig användning av kandesartan med kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, kaliumhaltiga saltersättningar eller andra läkemedel som kan öka kaliumnivåerna (t.ex. heparin och kombinationen trimetoprim/sulfametoxazol) kan leda till ökade serumkaliumnivåer hos patienter med högt blodtryck. Kalium bör kontrolleras på lämpligt sätt.

Hjärtinsufficienspatienter som behandlas med kandesartan kan drabbas av hyperkalemi. Regelbundna kontroller av serumkalium rekommenderas. Kombinationen av en ACE-hämmare, ett kaliumsparande diuretikum (t.ex. spironolakton) och kandesartan rekommenderas inte och ska endast övervägas efter noggrann utvärdering av de potentiella fördelarna och riskerna.

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlats med angiotensin II-receptorantagonister, [inklusive kandesartan] (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade buksmärter, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter att behandlingen med angiotensin II-receptorantagonister avbröts. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska kandesartan sättas ut och lämplig övervakning inledas tills symtomen har försvunnit helt.

Allmänt

Hos patienter vars vaskulära tonus och njurfunktion huvudsakligen beror på aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t.ex. patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos) har behandling med andra läkemedel som påverkar detta system associerats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller, i sällsynta fall, akut njursvikt. Risken för liknande effekter kan inte uteslutas med AIIRA-läkemedel. Som med alla blodtryckssänkande läkemedel kan en alltför kraftig sänkning av blodtrycket hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Den blodtryckssänkande effekten av kandesartan kan förstärkas av andra läkemedel med blodtryckssänkande egenskaper, oavsett om de är förskrivna som blodtryckssänkande läkemedel eller för andra indikationer.

Graviditet

AIIRA-läkemedel ska inte sättas in under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRA anses nödvändig, ska patienter som planerar graviditet byta till alternativa blodtryckssänkande läkemedel som har en fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. När graviditet konstateras ska behandling med AIIRA omedelbart avbrytas och, om lämpligt, alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Hos patienter som haft sin första menstruation ska möjlig graviditet utvärderas regelbundet. Lämplig information ska ges och/eller åtgärder vidtas för att förebygga risken för exponering under graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetiska studier inkluderar hydroklortiazid, warfarin, digoxin, orala preventivmedel (dvs. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin och enalapril. Inga kliniskt betydelsefulla farmakokinetiska interaktioner med dessa läkemedel har identifierats.

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, kaliumhaltiga saltersättningar eller andra läkemedel (t.ex. heparin) kan öka kaliumnivåerna. Kalium bör övervakas på lämpligt sätt (se avsnitt 4.4).

Reversibla ökningar av serumkoncentrationer av litium och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. En liknande effekt kan uppstå med AIIRA-läkemedel. Användning av kandesartan tillsammans med litium rekommenderas inte. Om kombinationen visar sig nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av serumlitiumnivåerna.

När AIIRA administreras samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (dvs. selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (>3 g/dag) och icke-selektiva NSAID) kan den blodtryckssänkande effekten försvagas.

Liksom med ACE-hämmare kan samtidig användning av AIIRA och NSAID leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Kombinationen ska administreras med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och man bör överväga att övervaka njurfunktionen efter påbörjad samtidig behandling och därefter regelbundet.

Data från kliniska prövningar har visat att dubbel blockering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren är förknippad med en högre frekvens av biverkningar såsom hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) jämfört med användning av ett enda RAAS-verkande medel (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.1).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av AIIRA-läkemedel rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av AIIRA är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska bevis avseende risken för teratogenicitet efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men en liten ökning av risken kan inte uteslutas. Det finns inga kontrollerade epidemiologiska data om risken med AIIRA-läkemedel, men liknande risker kan förekomma för denna läkemedelsklass. Om inte fortsatt behandling med AIIRA anses nödvändig, ska patienter som planerar graviditet byta till alternativa blodtryckssänkande läkemedel som har en fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. När graviditet konstateras ska behandling med AIIRA omedelbart avbrytas och, om lämpligt, alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att exponering för AIIRA-behandling under andra och tredje trimestern orsakar fostertoxicitet hos människor (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, fördröjd skallbenbildning) och neonatal toxicitet (njurinsufficiens, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Om exponering för AIIRA har skett från och med graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har tagit AIIRA-läkemedel bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Eftersom det inte finns någon information om användning av kandesartan under amning rekommenderas inte Candesartan Devatis. Alternativa behandlingar med mer etablerade säkerhetsprofiler under amning är att föredra, särskilt vid amning av nyfödda eller för tidigt födda barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har gjorts om kandesartans påverkan på förmågan att köra bil och använda maskiner. Man bör dock beakta att yrsel eller trötthet ibland kan uppstå under behandling med kandesartan.

4.8 Biverkningar

Behandling av högt blodtryck

I kontrollerade kliniska studier var biverkningarna milda och övergående. Den totala förekomsten av biverkningar visade inget samband med dos eller ålder. Avbrott i behandlingen på grund av biverkningar var likartade för kandesartancilexetil (3,1 %) och placebo (3,2 %).

I en sammanslagen analys av data från kliniska prövningar på patienter med högt blodtryck definierades biverkningar av kandesartancilexetil utifrån en incidens av biverkningar med kandesartancilexetil som var minst 1 % högre än incidensen med placebo. Enligt denna definition var de vanligaste rapporterade biverkningarna yrsel/vertigo, huvudvärk och luftvägsinfektion.

Tabellen nedan visar biverkningar från kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsintroduktionen.

De biverkningsfrekvenser som genomgående används i tabellerna i avsnitt 4.8 är följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Luftvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynt	Leukopeni, neutropeni och agranulocytos
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynt	Hyperkalemi, hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel/vertigo, huvudvärk
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynt	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket sällsynt	Illamående, intestinalt angioödem
	Ingen känd frekvens	Diarré
Lever och gallvägar	Mycket sällsynt	Förhöjda leverenzymmer, onormal leverfunktion eller hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynt	Angioödem, utslag, urtikaria, klåda

Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynt	Ryggsmärta, ledvärk, muskelvärk
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynt	Nedsatt njurfunktion, inklusive njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4)

Laboratorieundersökningar

I allmänhet hade kandesartan ingen kliniskt betydelsefull inverkan på vanliga laboratorievärden. Liksom för andra hämmare av renin-angiotensin-aldosteronsystemet har små minskningar av hemoglobin observerats. Rutinmässig övervakning av laboratorievariabler är vanligtvis inte nödvändig för patienter som behandlas med kandesartan. Hos patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas dock regelbunden kontroll av serumkalium- och kreatininnivåerna.

Pediatrik population

Säkerheten för kandesartancilexetil övervakades hos 255 barn och ungdomar med högt blodtryck, i åldern 6 till <18 år, under en 4 veckor lång klinisk effektstudie och en 1 år lång öppen studie (se avsnitt 5.1). I nästan alla olika systemorganklasser ligger frekvensen av biverkningar hos barn inom intervallet för vanliga/mindre vanliga biverkningar. Även om biverkningarnas art och svårighetsgrad liknar dem hos vuxna (se tabellen ovan) är frekvensen av alla biverkningar högre hos barn och ungdomar, särskilt när det gäller:

- Huvudvärk, yrsel och infektioner i övre luftvägarna är "mycket vanliga" (dvs. $\geq 1/10$) hos barn och "vanliga" ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) hos vuxna.
- Hosta är "mycket vanligt" (dvs. $> 1/10$) hos barn och "mycket sällsynt" ($< 1/10\ 000$) hos vuxna.
- Utslag är "vanligt" (dvs. $\geq 1/100$ till $< 1/10$) hos barn och "mycket sällsynt" ($< 1/10\ 000$) hos vuxna.
- Hyperkalemi, hyponatremi och onormal leverfunktion är "mindre vanliga" ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) hos barn och "mycket sällsynta" ($< 1/10\ 000$) hos vuxna.
- Sinusarytmi, nasofaryngit och pyrexia är "vanliga" (dvs. $\geq 1/100$ till $< 1/10$) och orofaryngeal smärta är "mycket vanlig" (dvs. $\geq 1/10$) hos barn, men inga fall har rapporterats hos vuxna. Dessa är dock tillfälliga och vanligt förekommande barnsjukdomar.

Den övergripande säkerhetsprofilen för kandesartancilexetil hos pediatrika patienter skiljer sig inte signifikant från säkerhetsprofilen hos vuxna.

Behandling av hjärtsvikt

Biverkningsprofilen för kandesartancilexetil hos vuxna hjärtsviktpatienter överensstämde med läkemedlets farmakologi och patienternas hälsotillstånd. I det kliniska programmet CHARM, där kandesartancilexetil i doser upp till 32 mg (n=3 803) jämfördes med placebo (n=3 796), avbröt 21,0 % i kandesartancilexetil-gruppen och 16,1 % i placebogruppen behandlingen på grund av biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna var hyperkalemi, hypotoni och nedsatt njurfunktion. Dessa biverkningar var vanligare hos patienter över 70 år, diabetiker eller personer som fick andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, särskilt ACE-hämmare och/eller spironolakton.

Tabellen nedan visar biverkningar från kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsintroduktionen.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynt	Leukopeni, neutropeni och agranulocytos
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperkalemi
	Mycket sällsynt	Hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket sällsynt	Yrsel, huvudvärk
Blodkär	Vanliga	Hypotension

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket sällsynt	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket sällsynt	Illamående, intestinalt angioödem
	Ingen känd frekvens	Diarré
Lever och gallvägar	Mycket sällsynt	Förhöjda leverenzymmer, onormal leverfunktion eller hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynt	Angioödem, utslag, urtikaria, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynt	Ryggsmärta, ledvärk, muskelvärk
Njurar och urinvägar	Vanliga	Nedsatt njurfunktion, inklusive njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4)

Laboratorieundersökningar

Hyperkalemi och nedsatt njurfunktion är vanligt förekommande hos patienter som behandlas med kandesartan för hjärtsvikt. Regelbunden kontroll av serumkreatinin och kalium rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

4.9 Överdoser

Symtom

Baserat på farmakologiska överväganden är den huvudsakliga manifestationen av en överdos sannolikt symtomatisk hypotension och yrsel. I enskilda fallrapporter om överdosering (upp till 672 mg kandesartancilexetil) hos en vuxen patient var återhämtningen utan komplikationer.

Åtgärder

Om symtomatisk hypotension uppstår ska symtomatisk behandling inledas och vitala funktioner övervakas. Patienten ska placeras i ryggsläge med benen upphöjda. Om detta inte är tillräckligt bör plasmavolymen ökas genom infusion av exempelvis isoton saltlösning. Sympatomimetiska läkemedel kan administreras om ovanstående åtgärder inte är tillräckliga. Kandesartan elimineras inte genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister, ATC-kod: C09CA06

Verkningsmekanism

Angiotensin II är det viktigaste vasoaktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet och spelar en roll i patofysiologin för hypertoni, hjärtsvikt och andra kardiovaskulära sjukdomar. Det har också

en roll i patogenesen till hypertrofi och skador på målorganen. De huvudsakliga fysiologiska effekterna av angiotensin II, såsom vasokonstriktion, aldosteronstimulering, reglering av salt- och vattenhomeostas och stimulering av celltillväxt medieras via typ 1 (AT₁)-receptorn.

Farmakodynamiska effekter

Kandesartancilexetil är en prodrug som är lämplig för oral användning. Det omvandlas snabbt till den aktiva substansen kandesartan genom esterhydrolys under absorption från mag-tarmkanalen. Kandesartan är en AIIRA, selektiv för AT₁-receptorer, med stark bindning till och långsam dissociation från receptorn. Den har ingen agonistaktivitet.

Kandesartan hämmar inte ACE, som omvandlar angiotensin I till angiotensin II och bryter ned bradykinin. Det finns ingen effekt på ACE och ingen förstärkning av bradykinin eller substans P. I kontrollerade kliniska studier där kandesartan jämfördes med ACE-hämmare var förekomsten av hosta lägre hos patienter som fick kandesartancilexetil. Kandesartan binder inte till eller blockerar andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är kända för att vara viktiga för kardiovaskulär reglering. Antagonismen mot angiotensin II (AT₁)-receptorerna resulterar i dosrelaterade öknings av reninnivåerna i plasma, angiotensin I- och angiotensin II-nivåerna samt en minskning av aldosteronkoncentrationen i plasma.

Klinisk effekt och säkerhet

Hypertoni

Vid hypertoni förorsakar kandesartan en dosberoende, långvarig reduktion av det arteriella blodtrycket. Den blodtryckssänkande effekten beror på minskat systemiskt perifert motstånd, utan reflexmässig ökning av hjärtfrekvensen. Det finns inga tecken på allvarlig eller överdriven hypotension efter första dosen eller rebound-effekt efter avslutad behandling.

Den blodtryckssänkande effekten inträder vanligen inom 2 timmar efter en engångsdos av kandesartancilexetil. Vid kontinuerlig behandling erhålls vanligtvis merparten av blodtryckssänkningen med given dos inom 4 veckor och effekten kvarstår vid långtidsbehandling. Enligt en meta-analys var den genomsnittliga tilläggs effekten liten vid dosökning från 16 mg till 32 mg en gång per dag. Om hänsyn tas till den inter-individuella variabiliteten kan dock en effekt större än den genomsnittliga förväntas hos en del patienter. Kandesartancilexetil givet en gång dagligen ger effektiv och jämn blodtryckssänkning över 24 timmar och skillnaden mellan högsta och lägsta effekt under dosintervallet är liten. Den blodtryckssänkande effekten och tolerabiliteten av kandesartan och losartan jämfördes i två randomiserade, dubbelblinda studier, omfattande totalt 1 268 patienter med mild till måttlig hypertoni. Blodtrycksreduktionen (systoliskt/diastoliskt) var 13,1/10,5 mmHg med kandesartancilexetil 32 mg en gång dagligen och 10,0/8,7 mmHg med losartan kalium 100 mg en gång dagligen (skillnader i blodtrycksreduktion 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

När kandesartancilexetil ges i kombination med hydroklortiazid är sänkningen av blodtrycket additiv. En ökad blodtryckssänkande effekt observeras också när kandesartancilexetil kombineras med amlodipin eller felodipin.

Läkemedel som blockerar renin-angiotensin-aldosteronsystemet har en mindre uttalad blodtryckssänkande effekt hos svarta patienter (som vanligtvis har låga nivåer av plasmarenin) än hos icke svarta patienter. Detta gäller även för kandesartan. I en öppen klinisk prövning omfattande 5 156 patienter med diastolisk hypertoni, var blodtrycksreduktionen med kandesartanbehandling signifikant lägre hos svarta än hos icke svarta patienter (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Kandesartan ökar det renala blodflödet och påverkar ej eller ger en ökning av glomerulusfiltrationen, medan renala kärlmotståndet och filtrationsfraktionen minskar. I en tremånaders klinisk studie på hypertoni-patienter med typ 2 diabetes mellitus och mikroalbuminuri minskade blodtryckssänkande behandling med kandesartancilexetil albuminutsöndringen i urin (albumin/kreatinin-kvot, genomsnitt 30 %, 95 % konfidensintervall (KI) 15-42 %). Det finns för närvarande inga uppgifter på kandesartans effekt på progressionen av diabetesnefropati.

Effekten av kandesartancilexetil 8-16 mg (genomsnittlig dos 12 mg) en gång dagligen på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet utvärderades i en randomiserad klinisk prövning på 4 937 äldre patienter (70-89 år; 21 % 80 år eller äldre) med mild till måttlig hypertoni vilka följdes under 3,7 år i medeltal (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Patienterna erhöll kandesartancilexetil eller placebo tillsammans med en annan antihypertonibehandling givet vid behov. Blodtrycket reducerades från 166/90 till 145/80 mmHg i kandesartangruppen, och från 167/90 till 149/82 mmHg i kontrollgruppen. Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i primärt effektmått, större kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär mortalitet, icke-dödlig stroke och icke-dödlig hjärtinfarkt). Det inträffade 26,7 händelser på 1 000 patientår i kandesartangruppen mot 30,0 händelser på 1 000 patientår i kontrollgruppen (relativ risk 0,89, 95 % KI 0,75 till 1,06, p=0,19).

Två stora randomiserade, kontrollerade studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VANEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt användningen av en kombination av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en historia av hjärt-kärlsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljd av tecken på skador på slutorgan. VANEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetisk nefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant gynnsam effekt på njur- och/eller kardiovaskulära utfall och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni jämfört med monoterapi observerades. Med tanke på deras liknande farmakodynamiska egenskaper är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie som utformades för att testa fördelarna med att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, hjärt-kärlsjukdom eller båda. Studien avbröts i förtid på grund av en ökad risk för negativa resultat. Kardiovaskulär död och stroke var båda numerärt vanligare i aliskirengruppen än i placebogruppen, och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotension och nedsatt njurfunktion) rapporterades oftare i aliskirengruppen än i placebogruppen.

Pediatrisk populationen – hypertoni

De blodtryckssänkande effekterna av kandesartan utvärderades hos barn med högt blodtryck i åldrarna 1 till <6 år och 6 till <17 år i två randomiserade, dubbelblinda, multicenterstudier med dosintervall på 4 veckor.

Hos barn i åldern 1 till <6 år randomiserades 93 patienter, varav 74 % hade njursjukdom, till att få en oral dos av kandesartancilexetil suspension 0,05, 0,20 eller 0,40 mg/kg en gång dagligen. Den primära analysmetoden var lutningen på förändringen i systoliskt blodtryck (SBP) som en funktion av dosen. SBP och diastoliskt blodtryck (DBP) minskade med 6,0/5,2 till 12,0/11,1 mmHg från baslinjen för de tre doserna av kandesartancilexetil. Eftersom det inte fanns någon placebogrupp är dock den verkliga omfattningen av blodtryckseffekten fortfarande osäker, vilket gör det svårt att göra en slutgiltig bedömning av nytta-riskbalansen i denna åldersgrupp.

Hos barn i åldern 6 till <17 år randomiserades 240 patienter till att få antingen placebo eller låga, medelhöga eller höga doser av kandesartancilexetil i förhållandet 1 : 2 : 2 : 2. För barn som vägde <50 kg var doserna av kandesartancilexetil 2, 8 eller 16 mg en gång dagligen. Hos barn som vägde >50 kg var doserna av kandesartancilexetil 4, 16 eller 32 mg en gång dagligen. Kandesartan i sammanslagna doser minskade SiSBP med 10,2 mmHg (p<0,0001) och SiDBP (p=0,0029) med 6,6 mmHg från baslinjen.

I placebogrupperna sågs också en minskning på 3,7 mmHg i SiSBP ($p=0,0074$) och 1,80 mmHg för SiDBP ($p=0,0992$) från baslinjen. Trots den stora placeboeffekten var alla enskilda doser av kandesartan (och alla doser sammantaget) signifikant överlägsna placebo. Maximal respons i form av blodtryckssänkning hos barn under och över 50 kg uppnåddes vid doser på respektive 8 mg och 16 mg, och effekten planade ut efter det.

Av de som deltog var 47 % svarta patienter och 29 % kvinnor; medelåldern $\pm$ SD var 12,9 $\pm$ 2,6 år. Hos barn i åldern 6 till <17 år fanns en tendens till mindre effekt på blodtrycket hos svarta patienter jämfört med icke-svarta patienter.

Hjärtsvikt

Behandling med kandesartancilexetil reducerar mortalitet och sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt, samt förbättrar symtomen hos patienter med nedsatt systolisk vänsterkammerfunktion. Detta har visats i CHARM-programmet (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity).

Detta placebokontrollerade, dubbelblinda studieprogram hos patienter med kronisk hjärtsvikt (CHF) i NYHA-funktionsklass II till IV bestod av tre separata studier: CHARM- Alternative ($n=2\,028$) som inkluderade patienter med $LVEF \leq 40\%$ och som ej behandlades med en ACE-hämmare på grund av intolerans (till största delen beroende på hosta, 72 %), CHARM-Added ($n=2\,548$) som inkluderade patienter med $LVEF \leq 40\%$ och som behandlades med en ACE-hämmare samt CHARM-Preserved ($n=3\,023$) som inkluderade patienter med $LVEF > 40\%$. Patienter med optimal hjärtsviktsbehandling vid studiestart randomiserades till att få placebo eller kandesartancilexetil (titrerat från 4 mg eller 8 mg en gång per dygn till 32 mg en gång per dygn eller högsta tolererade dos, genomsnittlig dos 24 mg) och följdes sedan under en mediantid på 37,7 månader. Efter 6 månaders behandling hade 63 % av patienterna som fortfarande tog kandesartancilexetil (89 %) nått måldosen 32 mg.

I CHARM-Alternative reducerades den sammansatta effektvariabeln kardiovaskulär mortalitet eller första sjukhusinläggningen p.g.a. hjärtsvikt signifikant med kandesartan i jämförelse med placebo, riskkvot (HR) 0,77 (95 % KI 0,67 till 0,89, $p<0,001$). Detta motsvarar en relativ riskreduktion på 23 %. Av de patienter som fick kandesartan uppnådde 33,0 % (95 % KI: 30,1 till 36,0) och av de patienter som fick placebo uppnådde 40,0 % (95 % KI: 37,0 till 43,1) detta effektmått, absolut skillnad 7,0 % (95 % KI: 11,2 till 2,8). Fjorton patienter behövde behandlas under studiens löptid för att förhindra 1 patient från att dö av kardiovaskulära händelser eller bli inlagd på sjukhus för behandling av hjärtsvikt. Den sammansatta effektvariabeln totalmortalitet eller första sjukhusinläggningen p.g.a. hjärtsvikt reducerades också signifikant med kandesartan, HR 0,80 (95 % KI 0,70 till 0,92, $p=0,001$). Av de patienter som fick kandesartan uppnådde 36,6 % (95 % KI: 33,7 till 39,7) och av de patienter som fick placebo uppnådde 42,7 % (95 % KI: 39,6 till 45,8) detta effektmått, absolut skillnad 6,0 % (95 % KI: 10,3 till 1,8). Både mortaliteten och morbiditeten (sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt) i dessa sammansatta effektvariabler bidrog till den fördelaktiga effekten av kandesartan. Behandling med kandesartancilexetil resulterade i förbättrad funktionsklass enligt NYHA ($p=0,008$).

I CHARM-Added reducerades den sammansatta effektvariabeln kardiovaskulär mortalitet eller första sjukhusinläggningen p.g.a. hjärtsvikt signifikant med kandesartan i jämförelse med placebo, HR 0,85 (95 % KI 0,75 till 0,96, $p=0,011$). Detta motsvarar en relativ riskreduktion på 15 %. Av de patienter som fick kandesartan uppnådde 37,9 % (95 % KI: 35,2 till 40,6) och av de patienter som fick placebo uppnådde 42,3 % (95 % KI: 39,6 till 45,1) detta effektmått, absolut skillnad 4,4 % (95 % KI: 8,2 till 0,6). Tjugotre patienter behövde behandlas under studiens löptid för att förhindra 1 patient från att dö av kardiovaskulära händelser eller bli inlagd på sjukhus för behandling av hjärtsvikt. Den sammansatta effektvariabeln totalmortalitet eller första sjukhusinläggningen p.g.a. hjärtsvikt reducerades också signifikant med kandesartan, HR 0,87 (95 % KI 0,78 till 0,98, $p=0,021$). Av de patienter som fick kandesartan uppnådde 42,2 % (95 % KI: 39,5 till 45,0) och av de patienter som fick placebo uppnådde 46,1 % (95 % KI: 43,4 till 48,9) detta effektmått, absolut skillnad 3,9 % (95 % KI: 7,8 till 0,1). Både mortaliteten och morbiditeten i dessa sammansatta effektvariabler bidrog till den fördelaktiga effekten av kandesartan. Behandling med kandesartancilexetil resulterade i förbättrad funktionsklass enligt NYHA ($p=0,020$).

I CHARM-Preserved sågs ingen statistiskt signifikant reduktion av den sammansatta effektvariabeln kardiovaskulär mortalitet eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt, HR 0,89 (95 % KI 0,77 till 1,03, p=0,118).

Totalmortaliteten var inte statistiskt signifikant när den utvärderades separat i de tre enskilda CHARM-studierna. Emellertid utvärderades totalmortaliteten också i poolade populationer, CHARM-Alternative och CHARM-Added, HR 0,88 (95 % KI 0,79 till 0,98, p=0,018) samt i alla tre studierna, HR 0,91 (95 % KI 0,83 till 1,00, p=0,055).

Den fördelaktiga effekten av kandesartan var densamma oavsett ålder, kön och annan samtidig behandling. Kandesartan var också effektivt hos patienter som samtidigt stod på både betablockerare och ACE-hämmare, och nyttan erhöles oavsett om patienterna tog den måldos av ACE-hämmare, vilken rekommenderas i behandlingsriktlinjer, eller inte.

Hos patienter med hjärtsvikt och nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion (vänsterkammarejektionsfraktion ≤ 40 %), minskar kandesartan systemiska kärlmotståndet och det så kallade PCW-trycket, ökar plasmareninaktiviteten och angiotensin II-koncentrationen samt minskar aldosteronnivåerna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Efter oral administrering omvandlas kandesartancilexetil till den aktiva substansen kandesartan. Den absoluta biotillgängligheten för kandesartan är ungefär 40 % efter en oral lösning av kandesartancilexetil. Tablettens relativa biotillgänglighet jämfört med oral lösning är ca 34 % med mycket liten variabilitet. Den absoluta biotillgängligheten för tablettens beräknas därför till 14 %. Medelvärde för den maximala koncentrationen i serum ($C_{\max}$) uppnås 3-4 timmar efter tablettintag. Serumkoncentrationen av kandesartan ökar lineärt med ökande dos inom det terapeutiska dosintervallet. Inga könsrelaterade skillnader i farmakokinetiken för kandesartan har påvisats. Ytan under serumkoncentration-tidskurvan (AUC) för kandesartan påverkas inte signifikant av föda.

Kandesartan är i hög grad bundet till plasmaprotein (mer än 99 %). Den skenbara distributionsvolymen för kandesartan är 0,1 liter/kg.

Biotillgängligheten av kandesartan påverkas inte av mat.

Biotransformation och eliminering

Kandesartan elimineras huvudsakligen oförändrat via urin och galla, och endast i mindre utsträckning via metabolisering i levern (CYP2C9). Tillgängliga interaktionsstudier indikerar ingen effekt på CYP2C9 och CYP3A4. Baserat på *in vitro*-data förväntas ingen interaktion uppstå *in vivo* med läkemedel vars metabolism är beroende av cytochrom P450-isoenzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Terminal halveringstid för kandesartan är ungefär 9 timmar. Det sker ingen ackumulering efter upprepad dosering.

Totalt plasmaclearance är omkring 0,37 ml/min/kg med renalt clearance omkring 0,19 ml/min/kg. Renal eliminering av kandesartan sker såväl via glomerulusfiltration som genom aktiv tubulär sekretion. Efter tillförsel av en oral dos ^{14}C -märkt kandesartancilexetil utsöndrades ca 26 % av dosen i urin som kandesartan och 7 % som en inaktiv metabolit, medan ca 56 % av dosen återfanns i feces som kandesartan och 10 % som inaktiv metabolit.

Farmakokinetik i speciella populationer

Hos äldre patienter (över 65 år) ökar $C_{\max}$ och AUC för kandesartan med 50 respektive 80 % i jämförelse med yngre patienter. Blodtryckssvar och biverkningsfrekvens efter en given dos av kandesartan är dock likartad hos yngre och äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ökade $C_{\max}$ och AUC för kandesartan vid upprepad dosering med ca 50 respektive 70 %, medan halveringstiden var oförändrad jämfört med patienter med normal njurfunktion. Motsvarande förändring hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion var 50 respektive 110 %. Den terminala halveringstiden för kandesartan blev ungefär fördubblad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Hemodialysbehandlade patienter hade likartad AUC för kandesartan som patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

I två studier, som båda inkluderade patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, sågs en ökning av genomsnittlig AUC för kandesartan på ungefär 20 % i den ena studien och 80 % i den andra studien (se avsnitt 4.2). Det finns ingen erfarenhet av patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

De farmakokinetiska egenskaperna hos kandesartan utvärderades hos barn med högt blodtryck i åldrarna 1 till <6 år och 6 till <17 år i två farmakokinetiska studier med engångsdos.

Hos barn i åldern 1 till <6 år fick 10 barn som vägde 10 till <25 kg en engångsdos på 0,2 mg/kg, oral suspension. Det fanns inget samband mellan $C_{\max}$ och AUC och ålder eller vikt. Inga data om clearance har samlats in, därför är det okänt om det finns något samband mellan clearance och vikt/ålder i denna population.

Hos barn i åldern 6 till <17 år fick 22 barn en engångsdos på 16 mg tablett. Det fanns inget samband mellan $C_{\max}$ och AUC och ålder. Vikten verkar dock ha en signifikant korrelation med $C_{\max}$ ($p=0,012$) och AUC ($p=0,011$). Inga data om clearance har samlats in, därför är det okänt om det finns något samband mellan clearance och vikt/ålder i denna population.

Barn över 6 år hade en exponering som var liknande den hos vuxna som fick samma dos.

Farmakokinetiken för kandesartancilexetil har inte undersökts hos barn under 1 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det förelåg inga tecken på onormal system- eller organtoxicitet vid kliniskt relevanta doser. I prekliniska säkerhetsstudier påverkade kandesartan i höga doser njurar och röda blodkroppsp parametrar hos mus, råtta, hund och apa. Kandesartan förorsakade en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan förorsakade påverkan på njurarna (såsom interstitiell nefrit, distension av tubuli, basofila tubuli; ökade plasmakoncentrationer av urea och kreatinin), vilket skulle kunna vara sekundärt till den blodtrycksänkande effekten som leder till att njurperfusionen ändras. Dessutom medförde kandesartan hyperplasi/hypertrofi på juxtaglomerulära celler. Dessa förändringar ansågs bero på kandesartans farmakologiska effekt. Vid terapeutiska doser hos människa verkar hyperplasi/hypertrofi av renala juxtaglomerulära celler inte ha någon relevans.

I prekliniska studier på normotensiva nyfödda och unga råttor orsakade kandesartan en minskning av kroppsvikt och hjärtvikt. Liksom hos vuxna djur anses dessa effekter bero på den farmakologiska verkan av kandesartan. Vid den lägsta dosen på 10 mg/kg var exponeringen för kandesartan mellan 12 och 78 gånger högre än de nivåer som uppmättes hos barn i åldern 1 till <6 år som fick kandesartancilexetil i en dos på 0,2 mg/kg och 7 till 54 gånger högre än de nivåer som konstaterades hos barn i åldern 6 till <17 år som fick kandesartancilexetil i en dos på 16 mg. Eftersom ingen nivå utan observerad effekt identifierades i dessa studier är säkerhetsmarginalen för effekterna på hjärtvikten och den kliniska relevansen av resultatet okänd.

Toxiska effekter på fostret har observerats i sen graviditet (se avsnitt 4.6).

Resultat från mutagenicitetsstudier *in vivo* och *in vitro* visar att kandesartan inte har mutagena eller klastogena effekter vid klinisk användning.

Karcinogenicitet har inte kunnat påvisas.

Renin-angiotensin-aldosteronsystemet spelar en avgörande roll för njurarnas utveckling *i livmodern*. Det har visat sig att blockering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet leder till onormal njurutveckling hos mycket unga möss. Administrering av läkemedel som verkar direkt på renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan förändra den normala njurutvecklingen. Därför ska barn under 1 år inte få kandesartan (se avsnitt 4.3).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol

Mikrokristallin cellulosa (endast för tabletter om 16 mg och 32 mg)

Majsstärkelse

Kopovidon

Glycerol

Magnesiumstearat

Järnoxid, röd (E172) (endast för tabletterna 8 mg, 16 mg och 32 mg)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC-aluminiumblisterförpackningar med 28, 56 eller 98 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Devatis GmbH
Spitalstr. 22
79539 Lörrach
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Candesartan Devatis 4 mg tabletter: 67675
Candesartan Devatis 8 mg tabletter: 67676
Candesartan Devatis 16 mg tabletter: 67677
Candesartan Devatis 32 mg tabletter: 67678

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-03-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-02