

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kairasec 8 mg tabletter
Kairasec 16 mg tabletter
Kairasec 32 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Kairasec 8 mg tabletter: Varje tablett innehåller 8 mg kandesartancilexetil.
Kairasec 16 mg tabletter: Varje tablett innehåller 16 mg kandesartancilexetil.
Kairasec 32 mg tabletter: Varje tablett innehåller 32 mg kandesartancilexetil.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje 8 mg tablett innehåller 54,8 mg laktosmonohydrat.
Varje 16 mg tablett innehåller 109,6 mg laktosmonohydrat.
Varje 32 mg tablett innehåller 219,2 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Kairasec 8 mg är rosa runda tabletter med brytskåra och fasad kant, har en diameter på 6,5 mm. Tabletterna kan delas i två lika stora doser.

Kairasec 16 mg är rosa runda tabletter med skåra och har en diameter på 7,0 mm. Skåran är inte avsedd för delning av tablett.

Kairasec 32 mg är rosa runda tabletter med skåra och har en diameter på 9,5 mm. Skåran är inte avsedd för delning av tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kairasec 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 funktion i vänster kammare (ejektionsfraktion, vänster kammare $\leq 40\%$) när ACE-hämmare inte tolereras eller som tilläggsbehandling till ACE-hämmare hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt, trots optimal standardbehandling, när mineralokortikoidreceptor-antagonister inte tolereras (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering vid hypertoni

Rekommenderad initialdos och vanlig underhållsdos av Kairasec är 8 mg en gång dagligen. Huvuddelen av den blodtryckssänkande effekten uppnås inom 4 veckor efter påbörjad behandling. För vissa patienter vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt kan dosen ökas till 16 mg en gång dagligen och till max 32 mg en gång dagligen. Behandlingen anpassas efter blodtryckssvaret. Kairasec kan även ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1). Tillägg av hydroklortiazid har visats ha en additiv blodtryckssänkande effekt tillsammans med olika doser av Kairasec.

Äldre

Ingen justering av startdosen är nödvändig för äldre patienter.

Patienter med minskad blodvolym

En initial dos på 4 mg föreslås till patienter vilka riskerar att drabbas av hypotoni, såsom patienter med minskad blodvolym (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Startdosen är 4 mg för patienter med nedsatt njurfunktion, liksom för patienter i hemodialys. Dosen ska titreras efter det kliniska svaret. Erfarenhet av patienter med mycket gravt nedsatt njurfunktion eller njurinsufficiens (kreatininclearance < 15 ml/min) är begränsad (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

En initialdos om 4 mg en gång om dagen rekommenderas för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Dosen kan anpassas efter det kliniska svaret. Kairasec 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. Detta innebär att upptitrering av Kairasec och annan samtidig behandling oftare kan behövas hos svarta än icke-svarta patienter, för att uppnå blodtryckskontroll (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 med otillfredsställande blodtryckskontroll kan dosen ökas till högst 8 mg en gång dagligen.
- För patienter som väger ≥50 kg: Hos patienter med otillfredsställande blodtryckskontroll kan dosen ökas till 8 mg en gång dagligen och därefter vid behov till 16 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.1).

Doser över 32 mg har inte studerats på pediatrika patienter.

Huvuddelen av den blodtryckssänkande effekten uppnås inom 4 veckor.

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

Kairasec har inte studerats hos barn med en glomerulär filtrationshastighet under 30 ml/min/1,73 m² (se avsnitt 4.4).

Svarta pediatrika patienter

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

Barn under 1 års ålder till < 6 år

- Säkerhet och effekt hos barn i åldern 1 till <6 år har inte fastställts. Tillgänglig data beskrivs i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.
- Kairasec är kontraindicerat för barn under 1 års ålder (se avsnitt 4.3).

Dosering vid hjärtsvikt

Den vanligtvis rekommenderade initiala dosen av Kairasec är 4 mg en gång dagligen. Upptitrering till måldosen 32 mg en gång per dag (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. Kairasec kan administreras med annan hjärtsviktsbehandling, inklusive ACE-hämmare, betablockare, diuretika och digitalis eller en kombination av dessa läkemedel. Kairasec kan administreras samtidigt med en ACE-hämmare hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt, trots optimal standardbehandling för hjärtsvikt, när mineralokortikoidreceptor-antagonister inte tolereras. Kombinationen av en ACE-hämmare, ett kaliumsparande diuretikum och Kairasec rekommenderas inte och ska endast övervägas efter noggrann utvärdering av nytta-riskförhållandet (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, nedsatt njurfunktion eller lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Oral användning.

Kairasec ska tas en gång dagligen med eller utan föda.

Kandesartans biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot kandesartancilexetil eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Gravt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas.

Barn under 1 års ålder (se avsnitt 5.3).

Samtidig användning av Kairasec och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

Nedsatt njurfunktion

Liksom för andra läkemedel som inhiberar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan förändringar i njurfunktionen förväntas hos känsliga patienter som behandlas med Kairasec.

Om Kairasec ges till patienter med hypertoni och nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodiska kontroller av serumkalium- och serumkreatininnivåer. Erfarenhet av patienter med mycket grav eller nedsatt njurfunktion i slutstadiet är begränsad ($Cl_{\text{kreatinin}} < 15 \text{ ml/min}$)(se avsnitt 4.4). Hos dessa patienter bör Kairasec titreras försiktigt med noggrann övervakning av blodtrycket.

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

Pediatrisk population, inklusive pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion

Kairasec har inte studerats hos barn med en glomerulär filtrationshastighet under $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (se avsnitt 4.2).

Samtidig behandling med ACE-hämmare vid hjärtsvikt

Risken för biverkningar, i synnerhet hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt), kan öka när Kairasec används i kombination med en ACE-hämmare. Trippelkombinationen bestående av en ACE-hämmare, en mineralkortikoidreceptor-antagonist och kandesartan rekommenderas inte. Dessa kombinationer får endast användas under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

Hemodialys

Vid dialys kan blodtrycket vara särskilt känsligt för AT1-receptorblockad på grund av minskad plasmavolym och aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Därför bör Kairasec titreras försiktigt med noggrann kontroll av blodtryck hos patienter i hemodialys.

Njurartärstenos

Läkemedel, som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, inklusive angiotensin II-receptorblockerare (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 av användning av Kairasec till patienter som genomgått njurtransplantation.

Hypotension

Hypotension kan uppkomma hos hjärtsviktpatienter som behandlas med Kairasec. Detta tillstånd kan också uppkomma hos personer med hypertoni och samtidigt minskad blodvolym, t.ex. hos patienter som behandlas med höga doser diuretika. Försiktighet bör iakttas vid behandlingens start och korrigering av hypovolemi skall göras.

För barn med möjlig minskad blodvolym (t ex patienter som behandlats med diuretika, särskilt de med nedsatt njurfunktion) bör behandling med Kairasec initieras under noggrann medicinsk övervakning och en lägre startdos än den ovanstående vanliga startdosen bör övervägas (se avsnitt 4.2).

Anestesi och kirurgi

Hypotension kan uppkomma under anestesi och kirurgi hos patienter som behandlas med angiotensin II-antagonister på grund av blockad av renin-angiotensin systemet. I mycket sällsynta fall kan blodtrycksfallet vara så uttalat att användning av intravenös vätska och/eller vasopressorer är berättigad.

Aorta- och mitralisklaffstenos (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati)

Som med andra kärldilaterare, ska särskild försiktighet iakttas för patienter med hemodynamiskt betydelsefull aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism svarar i allmänhet inte på behandling med blodtryckssänkande läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Därför rekommenderas inte användning av Kairasec för denna population.

Hyperkalemi

Samtidig användning av Kairasec tillsammans med kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltsubstitut innehållande kalium, eller andra läkemedel som kan öka kaliumnivåerna (t.ex. heparin och kombinationen trimetoprim/sulfametoxazol), kan leda till ökade halter av serumkalium hos patienter med hyperton. Kontroll av kaliumvärden bör ske vid behov.

Vid behandling med Kairasec hos hjärtsviktpatienter kan hyperkalemi uppkomma. Regelbundna kontroller av serumkalium rekommenderas. Kombination av en ACE-hämmare, ett kaliumsparande diuretikum (t.ex. spironolakton) och Kairasec rekommenderas inte och ska endast övervägas efter noggrann utvärdering av de potentiella fördelarna och riskerna.

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive kandesartan (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med kandesartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Allmänt

Hos patienter vars käriltonus och njurfunktion huvudsakligen beror på renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (t.ex. patienter med svår kronisk 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 för AIIRA. Liksom med andra blodtryckssänkande läkemedel kan alltför kraftigt blodtrycksfall hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Kandesartans blodtryckssänkande effekt kan förstärkas av andra läkemedel med blodtryckssänkande egenskaper, oavsett om de ordinerats som blodtryckssänkande medel eller för andra indikationer.

Hjälpämnen:

Kairasec innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Graviditet

Behandling med AIIRA ska inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRA anses nödvändig, ska patienter som planerar graviditet byta till alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska

behandling med AIIRA avbrytas direkt och, om lämpligt, ska en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Bland de substanser som undersökts i kliniska farmakokinetikstudier, ingår hydroklortiazid, warfarin, digoxin, perorala antikonceptionsmedel (etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin och enalapril. Inga kliniskt betydelsefulla farmakokinetiska interaktioner med andra läkemedel har identifierats.

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltsubstitut innehållande kalium, eller andra läkemedel som kan öka kaliumnivåerna (t.ex. heparin), kan höja kaliumnivåerna. Övervakning av kaliumnivåer bör ske vid behov (se avsnitt 4.4).

Samtidig tillförsel av litium och ACE-hämmare har rapporterats ge reversibla öknings av serumkoncentrationen och toxiciteten av litium. En liknande effekt kan inträffa med AIIRA. Användning av Kairasec tillsammans med litium rekommenderas inte. Om kombinationen visar sig nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av serumlitiumnivåerna.

När AIIRA administreras samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska substanser (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 ökad risk för försämrad njurfunktion och en ökning av serumkalium, speciellt hos patienter med tidigare dålig njurfunktion. Kombinationen bör ges med försiktighet, speciellt hos äldre. Patienter bör hydreras adekvat och man bör övervaka njurfunktionen efter att kombinerad terapi påbörjats och periodvis därefter.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 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 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 data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men en liten ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för AIIRA men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med AIIRA anses nödvändig, ska patienter som planerar graviditet byta till alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet.

Vid konstaterad graviditet ska behandling med AIIRA avbrytas direkt och, om lämpligt, ska en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med AIIRA under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3.)

Om exponering för AIIRA har förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt AIIRA ska observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Eftersom ingen information är tillgänglig angående användning av Kairasec under amning, rekommenderas inte Kairasec och alternativa behandlingar med bättre fastställda säkerhetsprofiler är att föredra under amning, i synnerhet vid amning av spädbarn eller för tidigt födda spädbarn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts angående förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Man bör dock ta hänsyn till att yrsel eller trötthet kan uppträda då och då under behandling med Kairasec.

4.8 Biverkningar

Behandling av hypertoni

I kontrollerade kliniska studier var biverkningarna lätta och övergående. Något samband med dos eller ålder kunde inte påvisas för den totala frekvensen biverkningar. Andelen patienter, som avslutade behandlingen på grund av biverkningar, var lika för kandesartancilexetil- (3,1 %) och placebobehandlade patienter (3,2 %).

I poolade analyser av data från kliniska prövningar på patienter med hypertoni har biverkningar med kandesartancilexetil fastställts, baserat på en frekvens av biverkningar med kandesartancilexetil som är minst 1 % högre än frekvensen som setts med placebo. Enligt denna definition var de vanligaste, rapporterade biverkningarna yrsel/svindel, huvudvärk och luftvägsinfektion.

Nedanstående tabell visar biverkningar från kliniska prövningar och erfarenheter efter att läkemedlet börjat saluföras.

De frekvenser som genomgående används i tabellerna i avsnitt 4.8 är: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Oönskad effekt
Infektioner och infestationer	vanliga	Luftvägsinfektion.
Blodet och lymfsystemet	mycket sällsynta	Leukopeni, neutropeni och agranulocytos
Metabolism och nutrition	mycket sällsynta	Hyperkalemi, hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga	yrsel/vertigo, huvudvärk
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	mycket sällsynta	Hosta
Magtarmkanalen	mycket sällsynta	Illamående, intestinalt angioödem

Organsystem	Frekvens	Oönskad effekt
	ingen känd frekvens	Diarré
Lever och gallvägar	mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymvärden, onormal leverfunktion eller hepatit
Hud och subkutan vävnad	mycket sällsynta	Angioödem, hudutslag, urtikaria, pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	mycket sällsynta	Ryggsmärta, artralgi, myalgi
Njurar och urinvägar	mycket sällsynta	Nedsatt njurfunktion, inklusive njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4)

Laboratorievärden

Generellt förekom ingen kliniskt betydelsefull inverkan av Kairasec på vanliga laboratorievärden. Liksom för andra hämmare av renin-angiotensin-aldosteronsystemet har små sänkningar av hemoglobinvärdet setts. Ingen rutinövervakning av laboratorievariabler behövs vanligen för patienter som får Kairasec. Dock rekommenderas periodisk övervakning av serumkalium- och kreatininnivåer för patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Kandesartancilexetils säkerhet övervakades hos 255 barn och ungdomar i åldern 6 till <18 år med hypertoni i en 4-veckors klinisk effektstudie och en 1-års öppen studie (se avsnitt 5.1). I nästan alla olika klassificeringar av organsystem ligger biverkningsfrekvensen hos barn inom området vanliga/mindre vanliga biverkningar. Även om biverkningarnas art och svårighetsgrad liknar dem hos vuxna (se tabell ovan) är frekvensen av alla biverkningar högre hos barn och ungdomar, särskilt vid:

- huvudvärk, yrsel och infektion i övre luftvägar är ”mycket vanliga” (dvs. $\geq 1/10$) hos barn och ”vanliga” ($\geq 1/100$, $< 1/10$) hos vuxna
- hosta är ”mycket vanlig” (dvs. $\geq 1/10$) hos barn och ”mycket sällsynt” ($< 1/10\ 000$) hos vuxna
- utslag är ”vanlig” (dvs. $\geq 1/100$, $1/10$) hos barn och ”mycket sällsynt” ($< 1/10\ 000$) hos vuxna
- hyperkalemi, hyponatremi och onormal leverfunktion är ”mindre vanliga” ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) hos barn och ”mycket sällsynta” ($< 1/10\ 000$) hos vuxna
- Sinusarytmier, nasofaryngit och feber var ”vanliga” (dvs. $\geq 1/100$, $< 1/10$) och smärta i orofarynx är ”mycket vanlig” (dvs. $\geq 1/10$) hos barn, men ingen av dem rapporterades hos vuxna. Det är dock ett tillfälligt och vanligt förekommande symtom under barndomen.

Den totala säkerhetsprofilen för kandesartancilexetil hos pediatriiska patienter skiljer sig inte signifikant från säkerhetsprofilen hos vuxna.

Behandling av hjärtsvikt

Biverkningsprofilen för Kairasec hos hjärtsviktpatienter stämde överens med läkemedlets farmakologi och patienternas hälsostatus. I det kliniska programmet CHARM, där Kairasec 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, hypotension och nedsatt njurfunktion. Dessa biverkningar var vanligare hos patienter som var äldre än 70 år, diabetiker eller patienter som

fick andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, i synnerhet en ACE-hämmare och/eller spironolakton.

Nedanstående tabell visar biverkningar från kliniska prövningar och erfarenheter efter att läkemedlet börjat saluföras.

Organsystem	Frekvens	Oönskad effekt
Blodet och lymfsystemet	mycket sällsynta	Leukopeni, neutropeni och agranulocytos
Metabolism och nutrition	vanliga	hyperkalemi
	mycket sällsynta	hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	mycket sällsynta	yrsel, huvudvärk
Blodkärl	vanliga	hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	mycket sällsynta	Hosta
Magtarmkanalen	mycket sällsynta	Illamående, intestinalt angioödem
	ingen känd frekvens	Diarré
Lever och gallvägar	mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymvärden, onormal leverfunktion eller hepatit
Hud och subkutan vävnad	mycket sällsynta	Angioödem, hudutslag, urtikaria, pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	mycket sällsynta	Ryggsmärta, artralgi, myalgi
Njurar och urinvägar	vanliga	Nedsatt njurfunktion, inklusive njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4).

Laboratorievärden

Hyperkalemi och nedsatt njurfunktion är vanligt hos patienter som behandlas med Kairasec för indikationen hjärtsvikt. Regelbundna kontroller av serumkreatinin och serumkalium 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 till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symptom

Med hänvisning till de farmakologiska egenskaperna är det sannolikt att en överdos främst manifesteras i symptomatisk hypotension och yrsel. I enskilda fallrapporter av överdosering (på upp till 672 mg kandesartancilexetil) beskrivs hur patienter tillfrisknat utan komplikationer.

Åtgärder

Om symptomatisk hypotension skulle uppträda, skall symptomatisk behandling och en övervakning av livsviktiga funktioner inledas. Patienten placeras i ryggläge med upphöjda ben. Om detta inte är tillräckligt, skall plasmavolymen ökas genom infusion av t ex isoton natriumkloridlösning. Vid behov kan även behandling med sympatomimetika läggas till. Kandesartan kan inte elimineras med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Angiotensin II-antagonister, vanlig, 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 för målorganens hypertrofi och skador. De huvudsakliga fysiologiska effekterna av angiotensin II, som vasokonstriktion, aldosteronstimulering, reglering av salt- och vattenhomeostas samt stimulering av celltillväxt medieras via typ 1 (AT₁)-receptorn.

Farmakodynamisk effekt

Kandesartancilexetil är en prodrug, lämpad för peroral administrering. Den omvandlas snabbt till den verksamma substansen, kandesartan, via esterhydrolys under absorption från gastrointestinalkanalen. Kandesartan är en AIIIRA och binds selektivt till AT₁-receptorer, med stark bindning och långsam dissociation från receptorn. Det har ingen agonistaktivitet.

Kandesartan hämmar inte ACE, som omvandlar angiotensin I till angiotensin II och bryter ner bradykinin. ACE påverkas inte och bradykinin eller substans P ges ingen potentiering. I kontrollerade kliniska prövningar där kandesartan jämfördes med ACE-hämmare, förekom hosta i lägre frekvens hos patienter som behandlats med kandesartancilexetil. Kandesartan binds inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler, som är av betydelse för den kardiovaskulära regleringen. Hämmningen av angiotensin II (AT₁)-receptorer medför dosrelaterad ökning av plasmanivåerna av renin, angiotensin I och angiotensin II samt en minskning av plasmakoncentrationen av aldosteron.

Klinisk effekt och säkerhet

Hypertoni

Vid hypertoni orsakar kandesartan en dosberoende, långvarig reduktion av det arteriella blodtrycket. Den blodtryckssänkande effekten beror på minskat systemiskt perifert motstånd utan reflexmässig ökning av hjärtfrekvensen. Inga tecken på allvarlig eller kraftig hypertoni har setts efter den första dosen, inte heller någon reboundeffekt efter utsättande av behandlingen.

Den blodtryckssänkande effekten inträder vanligen inom 2 timmar efter en engångsdos av kandesartancilexetil. Vid kontinuerlig behandling erhålls vanligen merparten av blodtryckssänkningen för alla doser inom 4 veckor och den kvarstår under långtidsbehandling. Enligt en metaanalys var den genomsnittliga tilläggseffekten av en dosökning från 16 mg till 32 mg en gång dagligen liten. Om hänsyn tas till den inter-individuella variabiliteten kan dock en effekt större än den genomsnittliga

förväntas hos en del patienter. Kandesartancilexetil en gång om dagen ger effektiv och jämn blodtryckssänkning över 24 timmar och skillnaden mellan lägsta och högste 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 lätt 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 reninnivåer) än hos icke svarta patienter. Detta gäller även för kandesartan. I en öppen klinisk empirisk 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 inte 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 % KI 15-42 %). Det finns för närvarande inga uppgifter om 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 lätt 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 som gavs 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, $p = 0,19$).

Allmänt

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

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra 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 diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av 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, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Pediatrisk population- Hypertoni

Kandesartans blodtryckssänkande effekt utvärderades hos barn i åldern 1 till <6 år och 6 till <17 år med hypertoni i två randomiserade, dubbelblinda, multicenter, 4-veckors dosintervallstudier.

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 av förändringen i systoliskt blodtryck (SBP) som en funktion av dosen. SBP och diastoliskt blodtryck (DBP) minskade 6,0/5,2 till 12,0/11,1 mmHg från utgångsvärdet med de tre doserna av kandesartancilexetil. Eftersom det dock inte fanns någon placebogrupp är den verkliga omfattningen av blodtryckseffekten oviss, vilket gör en slutgiltig bedömning av nytta-riskförhållandet svår 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 poolade doser sänkte SBP i sittande position med 10,2 mmHg ($p<0,0001$) och DBP i sittande ($p=0,0029$) med 6,6 mmHg från utgångsvärdet. I placebogruppen skedde också en sänkning med 3,7 mmHg av SBP i sittande position ($p=0,0074$) och 1,80 mmHg för DBP i sittande ($p=0,0992$) från utgångsvärdet. Trots den stora placeboeffekten var alla individuella doser av kandesartan (och alla poolade doser) signifikant bättre än placebo. Maximalt svar när det gällde sänkning av blodtrycket hos barn under och över 50 kg uppnåddes vid doserna 8 mg respektive 16 mg och effekten planade därefter ut.

Av dem som rekryterades var 47 % svarta patienter och 29 % var flickor; genomsnittlig ålder $\pm$ 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 symptomen hos patienter med nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion, som visats i CHARM-programmet (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity).

Detta multinationella, placebokontrollerade, dubbelblinda studieprogram på patienter med kronisk hjärtsvikt med funktionsklass NYHA II-IV, utgjordes av tre separata studier: CHARM-Alternative ($n = 2\,028$) på patienter med $LVEF \leq 40\%$ och som inte behandlades med en ACE-hämmare på grund av intolerans (till största delen beroende på hosta, 72 %), CHARM-Added ($n = 2\,548$) på patienter med $LVEF \leq 40\%$ och som behandlades med en ACE-hämmare samt CHARM-Preserved ($n = 3\,023$) på patienter med $LVEF \leq 40\%$. Patienter med optimal hjärtviktsbehandling vid studistart 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) denna effektvariabel, 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) denna effektvariabel, 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 NYHA ($p = 0,008$).

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) 0,85 (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) denna effektvariabel, 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) denna effektvariabel, 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 NYHA ($p = 0,020$).

I CHARM-Preserved sågs ingen statistiskt signifikant reduktion av den sammansatta effektvariabeln kardiovaskulär mortalitet eller första 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 undersöktes 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, $p = 0,018$), och i alla tre studierna HR 0,91 (95 % KI: 0,83 till 1,00, $p < 0,055$).

De fördelaktiga effekterna av kandesartan var desamma 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 i behandlingsriktlinjer rekommenderade måldosen av ACE-hämmare eller inte.

Hos patienter med hjärtsvikt och nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion (vänsterkammar-ejektionsfraktion ≤ 40 %), minskar kandesartan systemiska kärlmotståndet och tryckförhållandet i vänster förmak, ökar plasmareninaktiviteten och angiotensin II-koncentrationen samt minskar aldosteronnivåerna.

5.2 Farmakodynamiska egenskaper

Absorption och distribution

Efter oral administrering omvandlas kandesartancilexetil till den verksamma substansen kandesartan. Den absoluta biotillgängligheten för kandesartan är ungefär 40 % efter en oral lösning av

kandesartancilexetil. Tablettens relativa biotillgänglighet jämfört med samma orala lösning är ca 34 % med mycket liten variabilitet. Den absoluta biotillgängligheten för tablettens beräknas därför till 14 %. Medelvärdet för den maximala koncentrationen ($C_{\max}$) uppnås 3-4 timmar efter tablettintag. Serumkoncentrationen av kandesartan ökar linjärt 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.

Kandesartans biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

Metabolism och eliminering

Kandesartan elimineras huvudsakligen oförändrat via urin och galla, och endast i mindre utsträckning via levermetabolism (CYP2C9). Tillgängliga interaktionsstudier visar ingen effekt på CYP2C9 och CYP3A4. Baserat på *in vitro* data, förväntas ingen interaktion uppstå *in vivo* med läkemedel vars metabolism är beroende av cytokrom P450-isoenzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Terminal halveringstiden för kandesartan är ca 9 timmar. Det sker ingen ackumulering efter multipla doser.

Totalt plasmaclearance för kandesartan är omkring 037 ml/min/kg, med en njurclearance omkring 0,19 ml/min/kg. Renal eliminering av kandesartan sker såväl via glomerulusfiltration som genom aktiv 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 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 med ca 50 respektive 80 % i jämförelse med yngre patienter. Blodtryckssvar och biverkningsfrekvens efter en given dos av Kairasec 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 under upprepad dosering med ca 50 respektive 70 %, medan halveringstiden var oförändrad, i jämförelse med patienter med normal njurfunktion. Motsvarande förändringar hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion var ca 50 respektive 110 %. Den terminala halveringstid för kandesartan blev ungefär fördubblad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Hemodialysbehandlade patienters AUC för kandesartan var likartad med den som patienter med gravt nedsatt njurfunktion hade.

I två studier, som båda inkluderade patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, sågs en ökning av genomsnittlig AUC för kandesartan på ca 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

Kandesartans farmakokinetiska egenskaper utvärderades hos barn i åldern 1 till <6 år och 6 till <17 år med hypertoni i två farmakokinetiska studier med engångsdoser.

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

Hos barn i åldern 6 till <17 år fick 22 barn en engångsdos av en 16 mg tablett. Det fanns ingen korrelation 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 clearance-data har samlats in och därför är en eventuell korrelation mellan clearance och vikt/ålder i denna population okänd.

Barn i åldern >6 år hade en exponering som liknade den hos vuxna som fick samma dos.

Farmakokinetiken för kandesartancilexetil har inte undersökts hos pediatrika patienter i åldern <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 orsakade en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan orsakade påverkan på njurarna (såsom interstitiell nefrit, distension av tubuli, basofila tubuli; ökade plasmakoncentrationer av urea och kreatinin), vilket skulle kunna vara sekundärt till den blodtryckssänkande effekten som leder till att njurperfusionen ändras. Dessutom framkallade 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 normotoniska neonatala och juvenila råttor orsakade kandesartan minskad kroppsvikt och hjärtvikt. Liksom hos vuxna djur anses dessa effekter bero på kandesartans farmakologiska effekt. Vid den lägsta dosen på 10 mg/kg var exponeringen för kandesartan mellan 12 och 78 gånger högre än de nivåer som man fann 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 man fann hos barn i åldern 6 till <17 år som fick kandesartancilexetil i en dos på 16 mg. Eftersom ingen observerad effektnivå identifierades i dessa studier är säkerhetsmarginalen för effekter på hjärtvikt och den kliniska relevansen av dessa fynd 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 har en viktig roll vid njurutvecklingen in utero. Blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet har visat sig leda 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 års ålder inte få Kairasec (se avsnitt 4.3).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxipropylcellulosa (E463)
Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Dietylenglykol monoetyleter (Transcutol)
Magnesiumstearat
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kairasec tabletter 8 mg, 16 mg och 32 mg levereras i transparenta blisterförpackningar i ALU/PVC om 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1 (endosförpackning), 56, 98, 98 x 1 (endosförpackning), 100, 105 eller 300 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8 mg: 44416
16 mg: 44417
32 mg: 44418

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-05-10/2016-03-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-22