

**Produktresumé (SPC):** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Candesartan Krka

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 4 mg kandesartancilexetil.

Varje tablett innehåller 8 mg kandesartancilexetil.

Varje tablett innehåller 16 mg kandesartancilexetil.

Varje tablett innehåller 32 mg kandesartancilexetil.

Hjälpämne med känd effekt:

	4 mg tabletter	8 mg tabletter	16 mg tabletter	32 mg tabletter
Laktosmono hydrat	94,050 mg	90,035 mg	82,020 mg	164,040 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

## 3 LÄKEMEDELFORM

Tablett.

4 mg: Runda, vita, bikonvexa med skåra på ena sidan.

8 mg: Runda, rosa/vita, bikonvexa med skåra på ena sidan.

16 mg: Runda, ljusrosa, bikonvexa med skåra på ena sidan.

32 mg: Runda, ljusrosa, bikonvexa med skåra på ena sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning

## **4 KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

- Behandling av essentiell 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 mineralkortikoidreceptor-antagonister inte tolereras.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

#### **Dosering vid hypertoni**

Rekommenderad startdos och vanlig underhållsdos av Candesartan Krka är 8 mg en gång dagligen. Huvuddelen av den blodtryckssänkande effekten uppnås inom 4 veckor efter påbörjad behandling. Om blodtrycket inte är tillräckligt kontrollerat kan dosen ökas till 16 mg en gång dagligen och till maximalt 32 mg en gång dagligen. Behandlingen anpassas efter blodtryckssvaret. Candesartan Krka kan även ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel. Tillägg av hydroklortiazid har visats ha en additiv blodtryckssänkande effekt tillsammans med olika doser av Candesartan Krka.

## *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 skall titreras efter det kliniska svaret. Erfarenheten av patienter med mycket gravt nedsatt njurfunktion eller njurinsufficiens (kreatininclearance < 15 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. Candesartan Krka 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 Candesartan Krka och annan samtidig behandling oftare kan behövas hos svarta än icke-svarta patienter, för att uppnå blodtryckskontroll (se avsnitt 5.1).

## **Pediatrik population**

### *Barn och ungdomar i åldern 6 till < 18 år:*

Rekommenderad startdos 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  $\geq$  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 hos 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 Candesartan Krka initieras under noggrann medicinsk övervakning och en lägre startdos än den ovanstående vanliga startdosen bör övervägas (se avsnitt 4.4).

Candesartan Krka har inte studerats hos barn med glomerulär filtrationshastighet under 30 ml min/ $1,73\text{m}^2$  (se avsnitt 4.4).

### *Svarta pediatrika patienter*

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

### *Barn under 1 år till < 6 år*

- Säkerhet och effekt för barn i åldern 1 till < 6 år har inte fastställts. Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan ges.
- Candesartan Krka är kontraindicerat för barn under 1 år (se avsnitt 4.3).

### **Dosering vid hjärtsvikt**

Den vanligtvis rekommenderade initiala dosen av Candesartan Krka är 4 mg 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 kalium.

Candesartan Krka kan administreras tillsammans med annan hjärtsviktsbehandling, inklusive ACE-hämmare, betablockerare, diuretika och digitalis eller en kombination av dessa läkemedel. Candesartan Krka kan administreras samtidigt med en ACE-hämmare hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt, trots optimal standardbehandling för hjärtsvikt, när mineralokortikoidreceptor antagonister inte tolereras. Kombination av en ACE-hämmare, ett kaliumsparande diuretikum (t ex spironolakton) och Candesartan Krka rekommenderas ej och skall 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, nedsatt njurfunktion eller lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

### **Pediatrik population**

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

### **Administreringsätt**

Oral användning.

Candesartan Krka skall tas en gång dagligen med eller utan föda. Candesartans biotillgänglighet påverkas ej av födointag.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne 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 Krka och produkter 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**

### **Nedsatt njurfunktion**

Liksom för andra läkemedel som inhiberar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan förändringar i

njurfunktionen förväntas hos känsliga patienter som behandlas med Candesartan Krka.

Om Candesartan Krka ges till patienter med hypertoni och nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk övervakning av serumkalium- och kreatininnivåer. Erfarenhet av patienter med mycket gravt nedsatt njurfunktion eller njurinsufficiens (kreatininclearance < 15 ml/min) är begränsad. Hos dessa patienter bör Candesartan Krka 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 Candesartan Krka rekommenderas kontroller av serumkreatinin och kalium. Kliniska prövningar kring hjärtsvikt inkluderade inte patienter med ett serumkreatinin > 265 µmol/liter (> 3 mg/dl).

### **Samtidig behandling med ACE-hämmare vid hjärtsvikt**

Risken för biverkningar, i synnerhet hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt), kan öka när Candesartan Krka 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. Candesartan Krka bör därför titreras försiktigt med noggrann kontroll av blodtryck hos patienter i 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 ingen erfarenhet av behandling med Candesartan Krka till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation.

## **Hypotension**

Hypotension kan uppkomma hos hjärtsviktpatienter som behandlas med Candesartan Krka. 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 terapistart och korrigerings av hypovolemi skall göras.

## **Anestesi och kirurgi**

Hypotension kan uppkomma under anestesi och kirurgi hos patienter som behandlas med angiotensin II-antagonister på grund



av blockad av renin-angiotensinsystemet. 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, skall försiktighet iakttas vid behandling av patienter med hemodynamiskt betydelsefull aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

### **Primär hyperaldosteronism**

Patienter med primär hyperaldosteronism svarar i allmänhet inte på behandling med läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, varför Candesartan Krka inte rekommenderas för dessa patienter.

### **Hyperkalemi**

Samtidig behandling med Candesartan Krka och kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium, eller andra läkemedel som kan öka kaliumnivåerna (t ex heparin), kan leda till ökade halter av serumkalium hos patienter med hypertoni. Kontroll av kaliumvärden bör ske vid behov.

Vid behandling med Candesartan Krka hos hjärtsviktspatienter kan hyperkalemi uppkomma. Regelbundna kontroller av serumkalium rekommenderas. Kombination av ACE-hämmare, kaliumsparande diuretika (t ex spironolakton) och Candesartan Krka rekommenderas inte och skall endast övervägas efter noggrann utvärdering av de potentiella fördelarna och riskerna.

### **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.

### **Graviditet**

Behandling med AIIRA bör inte påbörjas under graviditet. Såvida inte fortsatt behandling med AIIRA anses nödvändig, ska patienter som planerar graviditet byta till alternativa blodtryckssänkande behandlingar som har fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. Om graviditet upptäcks, bör behandling med angiotensin II- receptorantagonister omedelbart avbrytas och, vid behov, alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

### **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.

### ***Pediatrik population***

*Användning hos pediatrika patienter, inklusive patienter med nedsatt njurfunktion*

Candesartan Krka har inte studerats hos barn med en glomerulär filtrationshastighet under 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (se avsnitt 4.2).

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

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

### **Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat**

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption, bör inte använda detta läkemedel.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Bland 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 behandling med kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium, eller andra läkemedel (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 ökningar av serumkoncentrationen och toxiciteten av litium. En liknande effekt kan inträffa med AIIRA. Användning av kandesartan tillsammans med litium rekommenderas ej. 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 försvagning av den blodtryckssänkande effekten uppstå.

Liksom med ACE-hämmare kan samtidig användning av AIIRA och NSAID leda till ökad risk för försämrad njurfunktion, inkluderande möjlig akut njursvikt och 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 initiering av kombinerad terapi, och periodvis efteråt.

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).

#### *Pediatrik population*

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### **Graviditet**

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

Det har inte framkommit några avgörande epidemiologiska bevis beträffande risken för teratogenicitet efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester, men en liten ökad risk kan dock inte uteslutas. Eftersom det inte finns några kontrollerade epidemiologiska data beträffande risken med AIIIRA, kan det finnas likartade risker med denna läkemedelsklass. Såvida inte fortsatt behandling med AIIIRA anses nödvändig, ska patienter som planerar graviditet byta till alternativa blodtryckssänkande behandlingar som har fastställd säkerhetsprofil för användning

under graviditet. Om graviditet upptäcks, bör behandling med Allira omedelbart avbrytas och, om det är lämpligt, alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att exponering för behandling med Allira under andra och tredje trimestern ger toxiska effekter hos människofoster (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, retarderad skullförbening) och hos nyfödda (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för Allira har skett från graviditetens andra trimester, rekommenderas ultraljudsundersökning av njurfunktion och skalle.

Spädbarn, vars mödrar har använt Allira, bör observeras noga med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

## **Amning**

Eftersom det inte finns någon information avseende användning av Candesartan Krka under amning rekommenderas inte Candesartan Krka. Alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil under amning är att föredra. Detta gäller speciellt vid amning av nyfödda eller prematurt födda barn.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Man bör dock ta hänsyn till att yrsel eller trötthet kan uppträda under behandling med Candesartan Krka.

## **4.8 Biverkningar**

### **Behandling av hypertoni**

I kontrollerade kliniska studier var biverkningarna milda 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 har nedanstående biverkningar med kandesartancilexetil fastställts, baserat på en incidens av biverkningar med kandesartancilexetil som är minst 1 % högre än incidensen som setts med placebo. Enligt denna definition var de vanligaste, rapporterade biverkningarna yrsel/vertigo, huvudvärk och luftvägsinfektion.

Nedanstående tabell visar biverkningar från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsgodkännande. Nedanstående tabell visar biverkningar från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsgodkännande.

De biverkningsfrekvenser som används i tabellerna i detta avsnitt är:

- Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )
- Vanliga ( $\geq 1/100$ , till  $< 1/10$ )
- Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ )
- Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ )
- Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
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
	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
Njuror och urinvägar	Mycket sällsynta	Nedsatt njurfunktion, inkluderande njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4)

### *Laboratorievärden*

Generellt förekom ingen kliniskt betydelsefull inverkan av kandesartancilexetil på vanliga laboratorievärden. Liksom för andra hämmare av renin-angiotensin-aldosteronsystemet har små



sänkningar av hemoglobinvärdet setts. Ingen rutinövervakning av laboratorievärden behövs vanligen för patienter som får kandesartancilexetil. Dock rekommenderas periodisk övervakning av serumkalium och kreatininnivåer för patienter med nedsatt njurfunktion.

### **Pediatrik 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" (d v s  $\geq 1/10$ ) hos barn och "vanliga" ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) hos vuxna
- hosta är "mycket vanlig" (d v s  $\geq 1/10$ ) hos barn och "mycket sällsynt" ( $< 1/10\ 000$ ) hos vuxna
- utslag är "vanlig" (d v s  $\geq 1/100$ ,  $1/10$ ) 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" (d v s  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) och smärta i orofarynx är "mycket vanlig" (d v s  $\geq 1/10$ ) 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 pediatrika patienter skiljer sig inte signifikant från säkerhetsprofilen hos vuxna.

### Behandling av hjärtsviktt

Biverkningsprofilen för kandesartancilexetil hos hjärtsviktpatienter stämde överens med läkemedlets farmakologi och patienternas hälsostatus. 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, 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 erfarenhet efter marknadsgodkännande.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
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	Hypotension

Magtarmkanalen	Mycket sällsynta	Illamående
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, inkluderande njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4)

### *Laboratorievärden*

Hyperkalemi och nedsatt njurfunktion är vanligt hos patienter som behandlas med Candesartan Krka för indikationen hjärtsvikt. Regelbundna kontroller 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 till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Med hänvisning till de farmakologiska egenskaperna kan en överdos sannolikt ge symtomatisk hypotension och yrsel. I enskilda fallrapporter beskrivs hur patienter tillfrisknat utan komplikationer efter en överdos på upp till 672 mg kandesartancilexetil.

### Åtgärder

Om symtomatisk hypotension skulle uppträda, skall symtomatisk behandling och en övervakning av livsviktiga funktioner inledas. Patienten skall ligga ner, med höjda 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, 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 (AT<sub>1</sub>)-receptorn.

### **Farmakodynamisk effekt**

Kandesartancilexetil är en prodrug, lämpad för peroral administrering. Den omvandlas snabbt till den aktiva substansen, kandesartan, via esterhydrolys under absorption från gastrointestinalkanalen. Kandesartan är en AIIRA och binds selektivt till AT<sub>1</sub>-receptorer. Bindningen är stark och dissociationen från receptorn sker långsamt. Kandesartan har ingen agonistaktivitet.

Kandesartan hämmar inte ACE, som omvandlar angiotensin I till angiotensin II och bryter ner bradykinin. Kandesartan påverkar inte ACE och ger ingen potentiering av bradykinin eller substans P. I kontrollerade kliniska studier där kandesartan jämfördes med ACE-hämmare, förekom hosta i lägre frekvens hos patienter som behandlats med kandesartancilexetil. Kandesartan binds inte till eller blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler, som är av betydelse för hjärtskärlfunktionen. Hämmningen av angiotensin II (AT<sub>1</sub>)-receptorerna medför dosrelaterad ökning av plasmanivåerna av renin, angiotensin I och II och en minskning av plasmakoncentrationen av aldosteron.

### **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. Inga tecken på allvarlig eller kraftig hypotoni har setts efter den initiala dosen, ej heller reboundeffekt efter utsättande av behandlingen.

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 tilläggseffekten 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 blodtrycksenkning 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 renin) 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 ej 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,  $p=0,19$ ).

### *Pediatrik 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 symtomen hos patienter med nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion. Detta har visats i Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) -programmet. Detta placebokontrollerade, dubbelblinda studieprogram, inkluderande hjärtsviktspatienter med funktionsklass NYHA II-IV, utgjordes 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 på grund av 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 på grund av 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 på grund av 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 på grund av 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 vänsterkammarmfunktion (vänsterkammarejektionsfraktion  $\leq 40$  %), minskar kandesartan systemiska kärlmotståndet och det så kallade PCW-trycket, ökar plasmareninaktiviteten och angiotensin II-koncentrationen samt minskar aldosteronnivåerna.

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

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.

## 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 %. Medelvärdet 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. Kandesartans biotillgänglighet påverkas ej av födointag.

### **Biotransformering 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 cytokrom 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  $^{14}\text{C}$ -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 kandesartancilexetil 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.

### *Pediatriisk 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, råttor, hund och apa. Kandesartan förorsakade en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, 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 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 kandesartan (se avsnitt 4.3).

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Dibutylsebakat

Natriumlaurylsulfat

Hydroxipropylcellulosa

Karmelloskalcium

Magnesiumstearat

Röd järnoxid (E 172) - (endast 8 mg, 16 mg och 32 mg tabletter)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister PVC/PVDC/Aluminium

Förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

# **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72, Stockholm, Sverige.

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

4 mg: 44611

8 mg: 44612

16 mg: 44613

32 mg: 44614

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Första godkännandet: 2012-03-08

Förnyat godkännande: 2015-12-29

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2018-06-27