

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Candesartan/HCTZ Krka 8 mg/12,5 mg tabletten  
Candesartan/HCTZ Krka 16 mg/12,5 mg tabletten  
Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/12,5 mg tabletten  
Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/25 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Candesartan/HCTZ Krka 8 mg/12,5 mg tabletten*

Elke tablet bevat 8 mg candesartan cilexetil en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

*Candesartan/HCTZ Krka 16 mg/12,5 mg tabletten*

Elke tablet bevat 16 mg candesartan cilexetil en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

*Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/12,5 mg tabletten*

Elke tablet bevat 32 mg candesartan cilexetil en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

*Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/25 mg tabletten*

Elke tablet bevat 32 mg candesartan cilexetil en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect:

	8 mg/12,5 mg	16 mg/12,5 mg	32 mg/12,5 mg	32 mg/25 mg
Lactose	73,06 mg	65,46 mg	142,79 mg	130,91 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Candesartan/HCTZ Krka 8 mg/12,5 mg tabletten zijn wit, biconvex, ovaal, met een breukstreep aan één zijde. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Candesartan/HCTZ Krka 16 mg/12,5 mg tabletten zijn lichtroze, biconvex, ovaal, met een breukstreep aan één zijde. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/12,5 mg tabletten zijn lichtgeel, biconvex, ovaal, met een breukstreep aan één zijde. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/25 mg tabletten zijn lichtroze, biconvex, ovaal, met een breukstreep aan één zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Candesartan/HCTZ Krka is geïndiceerd voor:

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassen patiënten wanneer monotherapie met candesartan cilexetil of hydrochloorthiazide onvoldoende is.

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering bij hypertensie

De aanbevolen dosering Candesartan/HCTZ Krka is eenmaal daags één tablet.

Het wordt aanbevolen om de patiënt eerst in te stellen op de individuele bestanddelen (candesartan cilexetil en hydrochloorthiazide). Wanneer dit klinisch aangewezen is, kan worden overwogen om de monotherapie direct om te zetten in een therapie met Candesartan/HCTZ Krka. Het wordt geadviseerd om de dosis candesartan cilexetil op te titreren wanneer de patiënt werd omgezet van hydrochloorthiazide monotherapie. Candesartan/HCTZ Krka mag worden gegeven aan patiënten van wie de bloeddruk niet optimaal onder controle is met een monotherapie van candesartan cilexetil of hydrochloorthiazide of lagere doses Candesartan/HCTZ Krka.

Het grootste gedeelte van het bloeddrukverlagende effect wordt gewoonlijk binnen 4 weken na aanvang van de behandeling bereikt.

### Bijzondere populaties

#### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten.

#### *Intravasculaire volumedepletie*

Dosistitratie van candesartan cilexetil wordt aanbevolen bij patiënten met een verhoogd risico op hypotensie, zoals patiënten met mogelijk volumedepletie (een aanvangsdosis van candesartan cilexetil van 4 mg kan voor deze patiënten worden overwogen).

#### *Nierfunctie*

Bij patiënten met een mild tot matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30 - 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (BSA)) wordt een dosistitratie aanbevolen.

Candesartan/HCTZ Krka is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA) (zie rubriek 4.3).

#### *Leverfunctie*

Bij patiënten met een mild tot matig verminderde leverfunctie wordt dosistitratie met Candesartan/HCTZ Krka aanbevolen.

Candesartan/HCTZ Krka is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en/of cholestasis (zie rubriek 4.3).

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Candesartan/HCTZ Krka bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Candesartan/HCTZ Krka kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

De biologische beschikbaarheid van candesartan wordt niet beïnvloed door voedsel.

Er is geen klinisch significante interactie tussen hydrochloorthiazide en voedsel.

## 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor een van de hulpstoffen vermeld in rubriek

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- 6.1 of voor sulfonamidederivaten. Hydrochlorothiazide is een sulfonamidederivaat.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
  - Ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA).
  - Ernstig verminderde leverfunctie en/of cholestasis.
  - Refractaire hypokaliëmie en hypercalciëmie.
  - Jicht.
  - Het gelijktijdig gebruik van Candesartan/HCTZ Krka met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACEremmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig nauwlettend worden gecontroleerd. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

##### Verminderde nierfunctie

Net zoals met andere middelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem inhiberen, kunnen veranderingen in de nierfunctie worden verwacht bij gevoelige patiënten die worden behandeld met Candesartan/HCTZ Krka (zie rubriek 4.3).

Er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van Candesartan/HCTZ Krka door patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan.

##### Nierarteriestenose

Van geneesmiddelen die eveneens het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden, zoals angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's), is bekend dat ze het bloedureum en serumcreatinine kunnen verhogen bij patiënten met bilaterale nierarteriestenose of met een stenose van de arterie naar één enkele nier.

##### Intravasculaire volumedepletie

Bij patiënten met intravasculaire volume- en/of natriumdepletie kan symptomatische hypotensie optreden, zoals beschreven bij het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden. Daarom dient deze toestand gecorrigeerd te worden voordat Candesartan/HCTZ Krka wordt toegediend.

##### Anesthesie en chirurgie

Tijdens anesthesie en chirurgische ingrepen kan hypotensie optreden bij patiënten die met AIIRA's worden behandeld, ten gevolge van blokkade van het renine-angiotensinesysteem. Zeer zelden kan deze hypotensie zo ernstig zijn dat het gebruik van intraveneuze vloeistoffen en/of vasopressoren nodig kan zijn.

##### Verminderde leverfunctie

Bij het geven van thiazides aan patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leverziekte moet de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen; kleine veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans kunnen namelijk een hepatisch coma veroorzaken.

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Er is geen klinische ervaring met Candesartan/HCTZ Krka bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

#### Aorta- en mitralisklepstenose (obstructieve hypertrofische cardiomyopathie)

Net zoals bij het gebruik van andere vasodilatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan hemodynamisch relevante aorta- of mitralisklepstenose, of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

#### Primair hyperaldosteronisme

In het algemeen zullen patiënten met primaire hyperaldosteronisme niet reageren op antihypertensiva die via het renine-angiotensinesysteem werken. Het gebruik van Candesartan/HCTZ Krka wordt daarom afgeraden bij deze patiënten.

#### Elektrolytenbalans

Het is noodzakelijk om regelmatig de serumelektrolyten te bepalen. Thiazides, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen volume- of elektrolytenbalans veroorzaken (hypercalciëmie; hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypomagnesiëmie en hypochloremische alkalose).

Thiazides kunnen zowel de uitscheiding van calcium via de urine verminderen, als ook intermitterende en licht toegenomen calciumconcentraties veroorzaken. Een forse hypercalciëmie kan een signaal zijn van een verborgen hyperparathyreoïdie. Voordat de parathyreoïde functie wordt getest, moet de toediening van thiazides worden gestaakt.

Hydrochloorthiazide verhoogt, dosisafhankelijk de uitscheiding van kalium in de urine; dit kan leiden tot hypokaliëmie. Dit effect van hydrochloorthiazide lijkt minder uitgesproken in combinatie met candesartan cilxetil. Het risico op hypokaliëmie is mogelijk verhoogd bij patiënten met levercirrose, met een forse diurese, met onvoldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met corticosteroïden of adrenocorticotroophormoon (ACTH).

De behandeling met candesartan cilxetil kan mogelijk hyperkaliëmie veroorzaken, vooral bij patiënten met hartfalen en/of een verminderde nierfunctie. Gelijktijdig gebruik van Candesartan/HCTZ Krka met ACE-inhibitoren, aliskiren, kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (zoals heparinenatrium, co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim / sulfamethoxazole) kan leiden tot een verhoging van het serumkalium. Indien van toepassing dient het serumkalium te worden gecontroleerd.

Het is aangetoond dat thiazides de uitscheiding van magnesium in urine verhogen, dit kan mogelijk leiden tot hypomagnesiëmie.

#### Metabole en endocriene effecten

Behandeling met een thiazidediureticum kan de glucosetolerantie beïnvloeden. Dosisaanpassing van geneesmiddelen tegen diabetes, met inbegrip van insuline, kan noodzakelijk zijn. Tijdens behandeling met thiazides kan latente diabetes mellitus manifest worden. De toename van cholesterol en triglyceriden zijn in verband gebracht met een thiazidetherapie; echter bij doses zoals in geval van Candesartan/HCTZ Krka, werden nauwelijks effecten waargenomen. Thiazidediuretica verhogen de serumurinezuurconcentratie en kunnen jicht veroorzaken bij daarvoor gevoelige patiënten.

#### Fotosensibiliteit

Er zijn gevallen van fotosensibiliteit gerapporteerd tijdens het gebruik van thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer een reactie van fotosensibiliteit optreedt, wordt geadviseerd om de behandeling te stoppen. Als het noodzakelijk is om de behandeling te hervatten, dan wordt geadviseerd om de lichaamsdelen die blootgesteld worden aan de zon of kunstmatige UVA-straling te beschermen.

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

### Algemeen

Behandeling van patiënten, waarvan de vasculaire tonus en nierfunctie hoofdzakelijk afhankelijk is van de activiteit van het renine-angiotensinesysteem (zoals bijvoorbeeld bij patiënten met ernstige decompensatio cordis, of een onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriestenose), met andere middelen die het renine-angiotensinesysteem beïnvloeden, inclusief AIIRA's, is in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen.

Een overmatige bloeddrukdaling bij patiënten met ischemische hartziekte of ischemische cerebrovasculaire ziekte kan, net zoals met andere antihypertensiva, leiden tot een myocardinfarct of beroerte.

Overgevoeligheidsreacties voor hydrochlorothiazide kunnen optreden bij patiënten met of zonder allergie of astma bronchiale in de anamnese; dit is echter waarschijnlijker bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis.

Exacerbatie of activering van systemische lupus erythematoses is waargenomen bij gebruik van thiazidediuretica.

Het bloeddrukverlagende effect van Candesartan/HCTZ Krka kan worden versterkt door andere bloeddrukverlagende middelen.

Dit geneesmiddel bevat lactose als hulpstof, patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet in te gebruiken.

### Zwangerschap

Therapie met AIIRA's dient niet te worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij het voortzetten van de therapie met AIIRA's noodzakelijk wordt geacht, dienen patiënten die een zwangerschap overwegen, te worden omgezet op alternatieve bloeddrukverlagende middelen, waarvan het veiligheidsprofiel gebruik tijdens de zwangerschap toestaat. Wanneer wordt vastgesteld dat een patiënt zwanger is, moet de behandeling met AIIRA's direct worden gestopt en indien nodig moet een alternatieve therapie worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.6).

### Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochlorothiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

### Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochlorothiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochlorothiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Candesartan/HCTZ Krka te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochlorothiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochlorothiazide.

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

#### Choroïdale effusie, acute bijziendheid en secundair geslotenhoekglaucoom

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken, resulterend in choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande bijziendheid en acuut geslotenkamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acuut begin van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden doorgaans op binnen enkele uren tot weken na het starten van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut geslotenkamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van de inname van geneesmiddelen. Mogelijk moet snelle medische of chirurgische behandeling worden overwogen als de intra-oculaire druk niet onder controle blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut geslotenkamerhoekglaucoom kunnen een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline zijn.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Tijdens klinisch farmacokinetisch onderzoek zijn onder meer de volgende verbindingen bestudeerd: warfarine, digoxine, orale anticonceptiva (b.v. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamide en nifedipine. Tijdens deze studies werden geen farmacokinetische interacties van klinische betekenis geïdentificeerd.

Het is te verwachten dat het kaliumverliezend effect van hydrochlorothiazide wordt gepotenteerd door andere geneesmiddelen die gepaard gaan met kaliumverlies en hypokaliëmie (zoals bijvoorbeeld andere kaliuretische diuretica, laxantia, amfotericine, carbenoxolon, penicilline-G-natrium, salicylzuurderivaten, steroïden en ACTH).

Gelijktijdig gebruik van Candesartan/HCTZ Krka met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijvoorbeeld heparinenatrium, co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim / sulfamethoxazole) kan leiden tot een verhoogd serumkalium. In deze gevallen wordt geadviseerd om het serumkalium te controleren (zie rubriek 4.4).

Door diuretica geïnduceerde hypokaliëmie en hypomagnesiëmie hebben een predisponerend effect op de potentieel cardiotoxische effecten van digitalisglycosiden en antiaritmica. Het wordt aangeraden om het serumkalium regelmatig te meten wanneer Candesartan/HCTZ Krka gelijktijdig wordt gebruikt met deze middelen. Dit wordt eveneens geadviseerd wanneer gelijktijdig de volgende geneesmiddelen worden gebruikt, die torsades de pointes kunnen induceren:

- klasse Ia-antiaritmica (bijv. quinidine, hydroquinidine, disopyramide);
- klasse III-antiaritmica (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide);
- enkele antipsychotica (bijv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol);
- overige geneesmiddelen (bijv. bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine iv, halofantrine, ketanserine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfenadine, vincamine iv).

Tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers of hydrochlorothiazide zijn reversibele toenamen van serumlithiumconcentraties en toxiciteit waargenomen. Een soortgelijk effect is ook gerapporteerd met AIIIRA's. Gelijktijdig gebruik van candesartan en hydrochlorothiazide met lithium wordt afgeraden. Indien gecombineerd gebruik noodzakelijk wordt geacht, dan wordt geadviseerd om de serumlithiumconcentraties zorgvuldig te monitoren.

Bij gelijktijdige toediening van AIIIRA's met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (zoals bijv. selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (>3g/dag) en niet-selectieve NSAID's) kan het bloeddrukverlagend effect worden verminderd.

Net zoals bij ACE-remmers kan gelijktijdige toediening van AIIIRA's en NSAID s leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen en een verhoging van de kaliumserumspiegel, met name bij patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie. De combinatie dient met voorzichtigheid te worden toegediend, met name bij ouderen.

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Patiënten dienen voldoende water tot zich te nemen en overwogen dient te worden om de nierfunctie te controleren na start van de gelijktijdige toediening en periodiek daarna.

Het diuretische, natriuretische en bloeddrukverlagend effect van hydrochloorthiazide wordt tegengewerkt door NSAID's.

Colestipol of cholestyramine vermindert de absorptie van hydrochloorthiazide.

Het effect van niet-depolariserende spierverslappingsmiddelen (zoals bijv. tubocurarine) kan door hydrochloorthiazide worden versterkt.

Thiazidediuretica kunnen het serumcalcium verhogen vanwege de afgenomen uitscheiding. Indien het nodig blijkt calciumsupplementen of vitamine D voor te schrijven, moet de serumcalciumspiegel worden gemeten en de dosis overeenkomstig worden aangepast.

Het hyperglycemisch effect van bètablokkers en diazoxide kan worden versterkt door thiazides.

Anticholinergica (zoals bijv. atropine, biperideen) kunnen de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica verhogen als gevolg van de afname van de gastro-intestinale motiliteit en de maagledigingssnelheid.

Thiazides kunnen het risico op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

Thiazides kunnen de renale uitscheiding van cytotoxische middelen (zoals bijv. cyclofosfamide, methotrexaat) verminderen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

Orthostatische hypotensie kan verslechteren bij gelijktijdig gebruik van alcohol, barbituraten of anesthetica.

De behandeling met een thiazidediureticum kan de glucosetolerantie beïnvloeden. Een dosisaanpassing van antidiabetica, waaronder insuline, kan dan noodzakelijk zijn. Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op lactaatacidose, geïnduceerd door mogelijk nierfalen waarmee hydrochloorthiazide gepaard kan gaan.

Hydrochloorthiazide kan de arteriële respons op vasopressoraminen verminderen (b.v. adrenaline), maar onvoldoende om een vasopressoreffect uit te sluiten.

Hydrochloorthiazide kan het risico van acuut nierfalen verhogen, met name bij hoge doses geïnduceerde contrastmiddelen.

Gelijktijdig gebruik met cyclosporine kan het risico op hyperurikemie en jichtachtige complicaties vergroten.

Gelijktijdig gebruik met baclofen, amifostine, tricyclische antidepressiva of antipsychotica kan het bloeddrukverlagend effect versterken en leiden tot hypotensie.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding



1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## Zwangerschap

### *Angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's):*

Tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wordt het gebruik van AIIRA's afgeraden (zie rubriek 4.4). Tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap is het gebruik van AIIRA's gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er zijn geen eenduidige epidemiologische aanwijzingen ten aanzien van het teratogene risico na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische data beschikbaar zijn over dit risico bij AIIRA's, bestaat de mogelijkheid dat deze klasse van geneesmiddelen een vergelijkbaar effect heeft. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten overgezet worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de AIIRA-therapie noodzakelijk wordt geacht. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met AIIRA's onmiddellijk te worden gestopt en indien nodig moet een alternatieve therapie worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan AIIRA's gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap foetale toxiciteit (afgenomen nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde schedelossificatie) en neonatale toxiciteit (renale disfunctie, hypotensie, hyperkaliëmie) bij de mens kan veroorzaken (zie rubriek 5.3).

Indien blootstelling aan AIIRA's vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Zuigelingen waarvan de moeder AIIRA-therapie heeft gekregen, dienen nauwlettend geobserveerd te worden op tekenen van hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

### *Hydrochloorthiazide:*

Er is beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral gedurende het eerste trimester. Informatie uit dierstudies is ontoereikend.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Gebaseerd op het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie gezien het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeloop heeft.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

## Borstvoeding

### *Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's):*

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Candesartan/HCTZ Krka tijdens het geven van borstvoeding, wordt Candesartan/HCTZ Krka niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een beter bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

### *Hydrochloorthiazide:*

Hydrochloorthiazide wordt, bij mensen in kleine hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk.

Thiaziden in hoge doses kunnen de melkproductie remmen door het veroorzaken van sterke diurese.

Het wordt afgeraden om Candesartan/HCTZ Krka te gebruiken gedurende de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Wanneer Candesartan/HCTZ Krka wordt gebruikt gedurende de periode dat

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

borstvoeding wordt gegeven dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van Candesartan/HCTZ Krka op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines dient men rekening te houden met het feit dat een enkele keer duizeligheid of vermoeidheid kan optreden tijdens de behandeling met Candesartan/HCTZ Krka.

#### 4.8 Bijwerkingen

In gecontroleerd klinisch onderzoek met Candesartan/HCTZ Krka waren de bijwerkingen mild en voorbijgaand van aard. Het stoppen met het gebruik wegens bijwerkingen was vergelijkbaar voor Candesartan/HCTZ Krka (2,3-3,3%) en placebo (2,7-4,3%).

In klinische studies met Candesartan/HCTZ Krka leefde de rapportage van bijwerkingen beperkt tot die bijwerkingen die eerder waren gerapporteerd voor alleen candesartan cilexetil en/of hydrochlorothiazide.

In de onderstaande tabel worden de bijwerkingen van candesartan cilexetil gepresenteerd uit klinische studies en postmarketingervaring. In een ‘gepoolde’ analyse van data uit klinisch onderzoek met hypertensieve patiënten werden de volgende bijwerkingen van candesartan cilexetil gemeld (gebaseerd op een incidentie van de bijwerkingen met candesartan cilexetil van ten minste 1% of hoger dan de incidentie gezien met placebo):

De frequenties zoals deze worden gebruikt in deze rubriek, zijn als volgt gedefinieerd:

- zeer vaak ( $\geq 1/10$ )
- vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1.000$ )
- zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie van de luchtwegen.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Leukopenie, neutropenie, en agranulocytose.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Hyperkaliëmie, hyponatriëmie.
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid/vertigo, hoofdpijn.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Hoesten.
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer zelden	Misselijkheid.
	Niet bekend	Diarree.
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Verhoogde leverenzymwaarden, abnormale leverfunctie of hepatitis.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Angio-oedeem, huiduitslag, urticaria, pruritus.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer zelden	Rugpijn, gewrichtspijn, spierpijn.
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Verminderde nierfunctie, inclusief nierfalen bij hiervoor gevoelige patiënten (zie rubriek 4.4).

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

In de onderstaande tabel worden de bijwerkingen van monotherapie met hydrochlorothiazide gepresenteerd, meestal waargenomen bij doses van 25 mg of meer.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom) <sup>1</sup>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Leukopenie, neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie, aplastische anemie, beenmergsuppressie, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperglykemie, hyperurikemie, elektrolytenonbalans (inclusief hypokaliëmie en hyponatriëmie)
Psychische stoornissen	Zelden	Slaapstoornissen, depressie, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Een licht gevoel in het hoofd, vertigo
	Zelden	Paresthesie
Oogaandoeningen	Zelden	Wazig zien van voorbijgaande aard
	Niet bekend	Acute myopie, acuut kamerhoekblokglaucoom, choroidale effusie
Hartaandoeningen	Zelden	Hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	Soms	Orthostatische hypotensie
	Zelden	Necrotiserende angiitis ((huid-) vasculitis)
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen	Zelden	Ademhalingsmoeilijkheden (inclusief pneumonitis en longoedeem)
	Zeer zelden	'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Anorexie, verlies van eetlust, maagirritatie, diarree, obstipatie
	Zelden	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Geelzucht (intrahepatische cholestatische geelzucht)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag, urticaria, lichtgevoeligheidsreacties
	Zelden	Toxische epidermale necrolyse
	Niet bekend	Systemische lupus erythematoses Cutane lupus erythematoses
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden	Spierspasme
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Glycosurie
	Zelden	Nierfunctiestoornis en interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en	Vaak	Gevoel van zwakte

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Koorts
Onderzoeken	Vaak	Verhoging van cholesterol en triglyceriden
	Zelden	Verhoging van BUN en serumcreatinine

<sup>1</sup> Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Op basis van farmacologische overwegingen zal de meest waarschijnlijke uiting van een overdosis candesartan cilexetil symptomatische hypotensie en duizeligheid zijn. In individuele gevallen van overdosering (tot 672 mg candesartan cilexetil) herstelden de patiënten zonder blijvend letsel.

De belangrijkste uiting van een overdosis hydrochloorthiazide is acuut verlies van vocht en elektrolyten. Andere symptomen die kunnen worden waargenomen, zijn duizeligheid, hypotensie, dorst, tachycardie, ventriculaire aritmieën, bewustzijnsvermindering/sedatie en spierkrampen.

### Behandeling

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering Candesartan/HCTZ Krka. In geval van overdosering worden echter de volgende maatregelen geadviseerd.

Al naar gelang de situatie kan het opwekken van braken of maagspoeling worden overwogen. Mocht er symptomatische hypotensie optreden, dan moet symptomatische behandeling worden ingesteld en de vitale functies worden gecontroleerd. De patiënt dient te worden neergelegd in rugligging met de benen omhoog. Indien dit niet volstaat moet het plasmavolume worden verhoogd door een infuus met een isotonische zoutoplossing. De elektrolyten- en zuurbalans moet worden gecontroleerd en indien nodig gecorrigeerd. Wanneer deze maatregelen onvoldoende zijn, kunnen sympathicomimetica worden toegediend.

Candesartan kan niet door hemodialyse worden verwijderd. Het is niet bekend in welke mate hydrochloorthiazide wordt verwijderd door haemodialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

PI Text022837 1	- Updated:	Page 12 of 19
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine II-antagonisten en diuretica, ATC-code: C09DA06.

#### Werkingsmechanisme

Angiotensine II is het primaire vasoactieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Het speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van hypertensie en andere cardiovasculaire aandoeningen en heeft tevens grote invloed op de pathogenese van orgaanhypertrofie en eindorgaanschade. De belangrijkste fysiologische effecten van angiotensine II zoals vasoconstrictie, aldosteronstimulatie, regulatie van de zout- en waterhomeostase en stimulatie van de celgroei, worden gemedieerd via de AT<sub>1</sub>-receptor (type 1-receptor).

#### Farmacodynamische effecten

Candesartan cilexetil is een prodrug, die in het lichaam snel wordt omgezet in het werkzame candesartan via esterhydrolyse tijdens absorptie vanuit het maag-darmkanaal. Candesartan is een AIIIRA, selectief voor de AT<sub>1</sub>-receptor, met een sterke binding aan - en langzame dissociatie van - deze receptor. Candesartan heeft geen agonistische eigenschappen.

Candesartan heeft geen invloed op de werking van ACE of andere enzymssystemen normaal betrokken bij het gebruik van ACE-remmers. Aangezien er geen sprake is van een effect op de afbraak van kinine, noch op de stofwisseling van andere stoffen zoals bijv. 'substance P', is een relatie tussen AIIIRA's en hoest niet waarschijnlijk. In gecontroleerd klinisch onderzoek waarin candesartan cilexetil vergeleken werd met ACE-remmers was de incidentie van hoest lager bij patiënten die candesartan cilexetil kregen toegediend.

Candesartan bindt zich niet aan/blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionkanalen die bij de cardiovasculaire regulatie van belang zijn. Het antagonistisch effect van de AT<sub>1</sub>-receptoren leidt tot een dosisafhankelijke toename van de renine-, angiotensine I- en angiotensine II-plasmaspiegel, en een afname van de aldosteronplasma Spiegel.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effecten op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit van candesartan cilexetil 8 – 16 mg, éénmaal daags (gemiddelde dosis 12 mg), zijn geëvalueerd in een gerandomiseerd klinisch onderzoek gedurende gemiddeld 3,7 jaar bij 4937 oudere patiënten (70 – 89 jaar; waarvan 21% 80 jaar of ouder), met milde tot matige hypertensie (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Patiënten kregen candesartan of placebo toegediend met, indien nodig, andere additieve antihypertensieve medicatie. De bloeddruk werd gereduceerd van 166/90 tot 145/80 mmHg in de candesartangroep en van 167/90 tot 149/82 mmHg in de controlegroep. Statistisch was er geen significant verschil in het primaire eindpunt, ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fatale beroerte, niet-fataal myocard infarct). Er waren 26,7 gebeurtenissen per 1000 patiëntjaren in de candesartangroep tegenover 30,0 gevallen per 1000 patiëntjaren in de controlegroep (relatief risico 0,89, 95% CI 0,75 tot 1,06, p=0,19).

Hydrochloorthiazide remt voornamelijk in de distale niertubuli de actieve terugresorptie van natrium. Hydrochloorthiazide bevordert de uitscheiding van natrium, chloride en water. De renale uitscheiding van kalium en magnesium neemt dosisafhankelijk toe, terwijl naar verhouding meer calcium wordt terug geresorbeerd.

Hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume, de extracellulaire vloeistof, het hartminuutvolume en de bloeddruk. Bij langdurige behandeling draagt de verminderde perifere vaatweerstand bij aan het bloeddrukverlagend effect.

Grootschalige klinische studies hebben aangetoond dat bij langdurige behandeling het risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit door hydrochloorthiazide wordt verkleind.

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ( $\geq 50\ 000$  mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

Candesartan en hydrochlorothiazide hebben een additief bloeddrukverlagend effect.

Bij hypertensie veroorzaakt Candesartan/HCTZ Krka op een dosisafhankelijke manier een lang aanhoudende daling van de arteriële bloeddruk zonder een reflectoire toename van de hartfrequentie. Er zijn geen aanwijzingen dat Candesartan/HCTZ Krka een ernstige ‘first dose’ hypotensie geeft of bij het stoppen van de behandeling een reboundeffect veroorzaakt. Na éénmalige toediening van Candesartan/HCTZ Krka is gewoonlijk binnen 2 uur het bloeddrukverlagende effect meetbaar. Wanneer Candesartan/HCTZ Krka als onderhoudstherapie wordt gegeven, wordt in het algemeen binnen 4 weken het grootste gedeelte van het bloeddrukverlagend effect bereikt en gehandhaafd bij langdurige behandeling. Candesartan/HCTZ Krka geeft bij éénmaaldaagse toediening een effectieve en gelijkmatige bloeddrukverlaging over 24 uur met minimale piek-dalverschillen gedurende het doseringsinterval. In een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek verlaagde Candesartan/HCTZ Krka 16 mg/12,5 mg eenmaal daags de bloeddruk significant meer dan de combinatie losartan/hydrochlorothiazide 50 mg/12,5 mg eenmaal daags. Tijdens dubbelblinde, gerandomiseerde studies was de frequentie van bijwerkingen, met name hoest, lager bij behandeling met Candesartan/HCTZ Krka dan bij behandeling met combinaties van een ACE-remmer en hydrochlorothiazide.

In twee klinische studies (gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallel groep) met 275 en 1524 gerandomiseerde patiënten werden met de candesartan Candesartan/HCTZ Krka combinaties van respectievelijk 32 mg/12,5 mg en 32 mg/25 mg bloeddrukverlagingen van 22/15 mmHg en 21/14 mmHg bereikt; dit was significant effectiever dan de overeenkomstige afzonderlijke componenten. Tijdens een gerandomiseerde, dubbelblinde, klinische studie met parallele groepen met 1975 patiënten waarvan de bloeddruk niet optimaal onder controle was met een therapie van 32 mg candesartan cilexetil eenmaal daags, resulteerde een toevoeging van 12,5 of 25 mg hydrochlorothiazide in additionele verlagingen van de bloeddruk. De Candesartan/HCTZ Krkacombinatie 32 mg/25 mg was significant effectiever dan de 32 mg/12,5 mg combinatie. De totale gemiddelde bloeddrukverlagingen waren respectievelijk 16/10 mmHg en 13/9 mmHg.

De mate van effectiviteit van candesartan Candesartan/HCTZ Krkais onafhankelijk van leeftijd en geslacht.

Momenteel zijn er geen gegevens over het gebruik van Candesartan/HCTZ Krkabij patiënten met nierziekten/nefropathie, een verminderde linkerventrikelfunctie/decompensatio cordis en na een myocardinfarct.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET – Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D – The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten.

Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van candesartan cilexetil en hydrochloorthiazide heeft geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van de afzonderlijke middelen.

### Absorptie en distributie

#### *Candesartan cilexetil*

Na orale toediening wordt candesartan cilexetil omgezet in het werkzame bestanddeel candesartan. De absolute biologische beschikbaarheid van candesartan is ongeveer 40% na een drank met candesartan cilexetil. De relatieve biologische beschikbaarheid van de tabletformulering vergeleken met eenzelfde drank is ongeveer 34% met een zeer kleine variabiliteit. De gemiddelde piekplasmaconcentratie (C<sub>max</sub>) wordt 3-4 uur na inname van de tablet bereikt. De serumconcentraties van candesartan nemen lineair toe met toenemende doses binnen het therapeutische dosisgebied. Er zijn geen geslachtsafhankelijke farmacokinetische verschillen van candesartan waargenomen. De AUC van candesartan wordt door voedselinname niet significant beïnvloed.

Candesartan bindt in hoge mate (> 99%) aan plasma-eiwitten. Het schijnbare verdelingsvolume van candesartan is 0,1 l/kg.

#### *Hydrochloorthiazide*

Hydrochloorthiazide wordt snel vanuit het maag-darmkanaal geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 70%. Bij gelijktijdige inname met voedsel neemt de absorptie met ongeveer 15% toe. De biologische beschikbaarheid kan afnemen bij patiënten met hartfalen en uitgesproken oedeemvorming.

Hydrochloorthiazide wordt voor ongeveer 60% aan plasma-eiwitten gebonden; het schijnbare verdelingsvolume is ongeveer 0,8 l/kg.

### Biotransformatie en eliminatie

#### *Candesartan cilexetil*

Klaring van candesartan vindt hoofdzakelijk plaats in onveranderde vorm via urine en gal. Slechts een klein gedeelte wordt geëlimineerd via metabolisme in de lever (CYP2C9). Beschikbare

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

interactiegegevens laten geen effect zien op CYP2C9 en CYP3A4. Naar aanleiding van *in-vitro* gegevens is er naar alle waarschijnlijkheid *in vivo* geen interactie te verwachten met geneesmiddelen die voor hun metabolisme afhankelijk zijn van de cytochroom P450-isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4. De eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van candesartan is ca. 9 uur. Er treedt geen accumulatie op na herhaalde toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van candesartan blijft onveranderd (ca. 9 uur) na toediening van candesartan cilexetil in combinatie met hydrochlorothiazide. Er treedt geen additionele accumulatie op van candesartan na herhaalde toediening van het combinatiepreparaat ten opzichte van de monotherapie.

De totale plasmaklaring van candesartan is ongeveer 0,37 ml/min/kg. De renale klaring is ca. 0,19 ml/min/kg. Renale eliminatie van candesartan vindt door zowel glomerulaire filtratie als actieve tubulaire secretie plaats. Na orale toediening van <sup>14</sup>C-gelabeld candesartan cilexetil wordt ongeveer 26% van de dosis in de urine uitgescheiden als candesartan en 7% als een inactieve metabooliet; in de feces wordt ongeveer 56% van de dosis aangetroffen als candesartan en 10% als inactieve metabooliet.

#### *Hydrochlorothiazide*

Hydrochlorothiazide wordt niet gemetaboliseerd, maar vrijwel onveranderd uitgescheiden via glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie. De terminale eliminatiehalfwaardetijd is ca. 8 uur. Ongeveer 70% van een orale dosis wordt binnen 48 uur in de urine uitgescheiden.

De eliminatiehalfwaardetijd van hydrochlorothiazide blijft onveranderd (ca. 8 uur) na toediening van hydrochlorothiazide in combinatie met candesartan cilexetil. Er treedt geen additionele accumulatie op van hydrochlorothiazide na herhaalde toediening van de combinatie vergeleken met monotherapie.

#### Farmacokinetiek bij speciale patiëntgroepen

##### *Candesartan cilexetil*

Bij oudere patiënten (> 65 jaar) zijn de C<sub>max</sub> en AUC van candesartan verhoogd, ten opzichte van jongere patiënten, met respectievelijk circa 50% en 80%. Echter de bloeddrukrespons en de incidentie van bijwerkingen zijn bij ouderen en jongeren vergelijkbaar na eenzelfde dosis Candesartan/HCTZ Krka (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een milde tot matig verminderde nierfunctie waren de C<sub>max</sub> en AUC van candesartan na herhaalde toediening verhoogd met respectievelijk ca. 50% en ca. 70%, ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie. Echter de terminale  $t_{1/2}$  bleef onveranderd ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie. De overeenkomstige veranderingen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis waren respectievelijk circa 50% en 110%. De terminale  $t_{1/2}$  van candesartan was ongeveer verdubbeld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. De farmacokinetiek bij hemodialysepatiënten en patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis was overeenkomstig.

In twee studies, waarin patiënten met een milde tot ernstige leverfunctiestoornis waren opgenomen, werd een toename van de gemiddelde candesartan AUC waargenomen van circa 20 % in de ene studie en 80% in de andere studie (zie rubriek 4.2). Er is geen ervaring opgedaan bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

#### *Hydrochlorothiazide*

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis is de eliminatiehalfwaardetijd van hydrochlorothiazide verlengd.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er waren geen kwalitatieve nieuwe toxicologische bevindingen met de combinatie vergeleken met die



1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

van de individuele componenten. In preklinisch veiligheidsonderzoek had candesartan in hoge doses bij muizen, ratten, honden en apen effecten op nier- en rodebloedcelparameters. Candesartan veroorzaakte een afname van rodebloedcelparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet). Niereffecten (zoals regeneratie, dilatatie en basofilie van de tubuli en toegenomen plasmaspiegels van ureum en creatinine) werden door candesartan geïnduceerd; mogelijk zijn deze effecten secundair aan het hypotensieve effect dat leidt tot veranderingen in de renale perfusie. De toevoeging van hydrochlorothiazide versterkt de nefrotoxiciteit van candesartan. Candesartan induceerde bovendien hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomulaire cellen. Er wordt aangenomen dat deze veranderingen het gevolg zijn van het farmacologische effect van candesartan en nauwelijks van klinisch belang zijn.

Tijdens de late zwangerschap is foetale toxiciteit waargenomen met candesartan. De toevoeging van hydrochlorothiazide had geen significant effect op de uitkomst van de foetale ontwikkelingsstudies bij ratten, muizen of konijnen (zie rubriek 4.6).

In zeer hoge doses/concentraties vertonen zowel candesartan als hydrochlorothiazide genotoxiciteit. De gegevens van *in-vitro*- en *in-vivo*mutageniteitstesten geven aan dat candesartan en hydrochlorothiazide bij normaal klinisch gebruik waarschijnlijk geen mutagene of clastogene activiteit zullen vertonen.

Voor elk van beide verbindingen was er geen bewijs voor carcinogeniteit.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*8 mg/12,5 mg:*

Lactosemonohydraat  
Maïszetmeel  
Hydroxypropylcellulose  
Magnesiumstearaat  
Carmellosecalcium  
Macrogol 8000

*16 mg/12,5 mg:*

Lactosemonohydraat  
Maïszetmeel  
Hydroxypropylcellulose  
Magnesiumstearaat  
Carmellosecalcium  
Macrogol 8000  
Rood ijzeroxide (E172)

*32 mg/12,5mg:*

Lactosemonohydraat  
Maïszetmeel  
Hydroxypropylcellulose  
Magnesiumstearaat  
Carmellosecalcium  
Macrogol 8000  
Geel ijzeroxide (E172)

*32 mg/25 mg:*

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Lactosemonohydraat  
 Maïszetmeel  
 Hydroxypropylcellulose  
 Magnesiumstearaat  
 Carmellosecalcium  
 Macrogol 8000  
 Rood ijzeroxide (E172)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### *HDPE tabletcontainer:*

Na eerste opening van de verpakking dient het product binnen 3 maanden te worden gebruikt.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

*Tabletten zijn verpakt in een blisterverpakking van PVC/PVDC film en aluminiumfolie:*

Bewaren beneden 30°C.

*Tabletten zijn verpakt in een gelamineerde blisterverpakking van OPA/Al/PVC folie en aluminiumfolie:*

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

*Tabletten zijn verpakt in HDPE tabletcontainer:*

Bewaren beneden 30°C.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingsgrootten (blisterverpakking van PVC/PVDC film en aluminiumfolie): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tabletten in een doosje.

Verpakkingsgrootten (blisterverpakking van OPA/Al/PVC folie en aluminiumfolie): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tabletten in een doosje.

*Candesartan/HCTZ Krka 16 mg /12,5 mg tabletten*

Hoge dichtheid polyethyleen (HDPE, wit) container met polypropyleen (PP, wit) verzegelde sluiting: 100 tabletten, in een kartonnen doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenkomstig met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE394484 Candesartan/HCTZ Krka 8 mg/12,5 mg tabletten (PVC/PVDC//Al blisterverpakking)  
 BE394493 Candesartan/HCTZ Krka 8 mg/12,5 mg tabletten (OPA/Al/PVC//Al blisterverpakking)  
 BE394502 Candesartan/HCTZ Krka 16 mg/12,5 mg tabletten (PVC/PVDC//Al blisterverpakking)  
 BE394511 Candesartan/HCTZ Krka 16 mg/12,5 mg tabletten (OPA/Al/PVC//Al blisterverpakking)  
 BE597751 Candesartan/HCTZ Krka 16 mg/12,5 mg tabletten (HDPE tabletcontainer)  
 BE394527 Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/12,5 mg tabletten (PVC/PVDC//Al blisterverpakking)  
 BE394536 Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/12,5 mg tabletten (OPA/Al/PVC//Al blisterverpakking)  
 BE394545 Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/25 mg tabletten (PVC/PVDC//Al blisterverpakking)  
 BE394554 Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/25 mg tabletten (OPA/Al/PVC//Al blisterverpakking)

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/02/2011

Datum van laatste verlenging: 25/07/2018

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuring: 03/2022