

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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Candesartan/Amlodipine Krka 8 mg/5 mg tabletten

Candesartan/Amlodipine Krka 16 mg/5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Candesartan/Amlodipine Krka 8 mg/5 mg tabletten

Elke tablet bevat 8 mg candesartan cilexetil en 5 mg amlodipine (als besilaat).

Candesartan/Amlodipine Krka 16 mg/5 mg tabletten

Elke tablet bevat 16 mg candesartan cilexetil en 5 mg amlodipine (als besilaat).

Hulpstof met bekend effect

	8 mg/5 mg	16 mg/5 mg
Lactose	84,90 mg	76,89 mg
Natrium	0,32 mg	0,44 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Candesartan/Amlodipine Krka 8 mg/5 mg tabletten: ronde, biconvexe tweelaagse tabletten. De ene kant van de tablet is lichtgeel met mogelijk lichtere vlekken en gegraveerd met markering 8-5, de andere kant van de tablet is wit tot bijna wit, met een diameter van 8 mm en een dikte van 3,7 mm-4,7 mm.

Candesartan/Amlodipine Krka 16 mg/5 mg tabletten: ronde, licht biconvexe, tweelaagse tabletten. De ene kant van de tablet is lichtroze met mogelijk lichtere vlekken en donkerdere stippen en gegraveerd met mark 16-5, de andere kant van de tablet is wit tot bijna wit, met een diameter van 9 mm en een dikte van 4,0 mm-5,0 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Candesartan/Amlodipine Krka is geïndiceerd als substitutietherapie bij volwassen patiënten met essentiële hypertensie waarvan de bloeddruk al voldoende onder controle is met candesartan en amlodipine gelijktijdig toegediend op hetzelfde dosisniveau.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis Candesartan/Amlodipine Krka is één tablet per dag.

De vaste-dosiscombinatie is niet geschikt voor initiële therapie.

PI_Text088027 3	- Updated:	Page 2 of 20
--------------------	------------	--------------

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

Alvorens over te schakelen op Candesartan/Amlodipine Krka moeten patiënten onder controle zijn op stabiele doses van de monocomponenten die tegelijkertijd worden ingenomen. De dosis Candesartan/Amlodipine Krka moet gebaseerd zijn op de doses van de individuele componenten van de combinatie op het moment van overschakeling.

Ouderen

Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de aanvangsdosis noodzakelijk, maar een verhoging van de dosering moet met voorzichtigheid plaatsvinden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is beperkte ervaring met candesartan bij patiënten met zeer ernstige of terminale nierinsufficiëntie ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$) (zie rubriek 4.4).

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie.

Amlodipine en candesartan cilexetil kunnen niet worden gedialyseerd.

Leverfunctiestoornissen

Candesartan/Amlodipine Krka is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en/of cholestasis (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie zijn de doseringsaanbevelingen niet vastgesteld, daarom moet Candesartan/Amlodipine Krka met de nodige voorzichtigheid worden toegediend.

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van Candesartan/Amlodipine Krka bij kinderen onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, dihydropyridine-derivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstige leverinsufficiëntie en/of cholestase.
- Kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 5.3).
- Ernstige hypotensie.
- Shock (inclusief cardiogene shock).
- Obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel (b.v. hoogwaardige aortastenose).
- Hemodynamisch onstabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.

Het gelijktijdige gebruik van Candesartan/Amlodipine Krka met aliskiren-bevattende producten is gecontraïndiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een verminderde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Candesartan

PI_Text088027 3	- Updated:	Page 3 of 20
--------------------	------------	--------------

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

Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, waaronder candesartan (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van candesartan worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

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 ACE-remmers, 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 worden gecontroleerd.

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

Verminderde nierfunctie

Zoals bij andere middelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem remmen, kunnen veranderingen in de nierfunctie verwacht worden bij gevoelige patiënten die behandeld worden met candesartan cilexetil.

Bij gebruik van Candesartan cilexetil door patiënten met hypertensie en nierinsufficiëntie wordt het regelmatig controleren van het serumkalium en serumcreatinine aanbevolen. De ervaring is beperkt bij patiënten met een zeer ernstige of eindstadium nierinsufficiëntie ($Cl_{creatinine} < 15$ ml/min). Bij deze patiënten dient Candesartan cilexetil zorgvuldig getitreerd te worden met een nauwkeurige controle van de bloeddruk.

Bij patiënten met hartfalen, in het bijzonder bij patiënten van 75 jaar en ouder en patiënten met een verminderde nierfunctie, dient de nierfunctie periodiek beoordeeld te worden. Tijdens de dosistitratie van Candesartan cilexetil wordt de controle van het serumcreatinine en -kalium aanbevolen. Klinische onderzoeken bij hartfalen includeerden geen patiënten met serumcreatinine > 265 μ mol/l (> 3 mg/dl).

Combinatietherapie met een ACE-remmer bij hartfalen

Het risico op bijwerkingen, in het bijzonder hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) kan toenemen wanneer Candesartan cilexetil wordt ingenomen in combinatie met een ACE-remmer. Drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een mineralocorticoïdreceptorantagonist en candesartan wordt ook niet aanbevolen. Het gebruik van deze combinaties mag alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk moeten regelmatig worden gecontroleerd.

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

Hemodialyse

Tijdens dialyse kan de bloeddruk in het bijzonder gevoelig zijn voor AT₁-receptorblokkade als gevolg van een verminderd plasmavolume en activatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Candesartan cilexetil dient daarom zorgvuldig getitreerd te worden met een nauwkeurige controle van de bloeddruk bij patiënten die hemodialyse ondergaan.

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

Nierarteriestenose

Geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden, zoals angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's), kunnen het plasma-ureum en serumcreatinine verhogen bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of met een stenose van de arterie naar één enkele nier.

Niertransplantatie

Er is geen ervaring met het gebruik van candesartan cilexetil door patiënten met een niertransplantatie.

Hypotensie

Hypotensie kan optreden bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met candesartan cilexetil. Dit kan ook gebeuren bij hypertensieve patiënten met intravasculaire volumedepletie zoals bij diegenen die hoge doses diuretica krijgen. Voorzichtigheid is geboden bij het starten van de therapie en er dient te worden gestreefd naar een correctie van het verminderd volume.

Voor kinderen met mogelijk intravasculaire volumedepletie (bv. patiënten behandeld met diuretica, in het bijzonder deze met een verstoorde nierfunctie), dient Candesartan cilexetil opgestart te worden onder nauwgezet medisch toezicht en dient een lagere aanvangsdosering te worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Anesthesie en chirurgie

Tijdens anesthesie en chirurgische ingrepen kan hypotensie optreden bij patiënten die met angiotensine II-antagonisten worden behandeld, ten gevolge van blokkade van het renine-angiotensinesysteem. Zeer zelden kan deze hypotensie zo ernstig zijn dat het gebruik van intraveneuze oplossingen en/of geneesmiddelen met vaatvernauwende werking nodig kan zijn.

Aorta- en mitraalklepstenose (obstructieve hypertrofische cardiomyopathie)

Zoals bij andere vasodilatoren, is bijzondere aandacht vereist bij patiënten die lijden aan hemodynamisch relevante aorta- of mitraalklepstenose, of een obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met een primair hyperaldosteronisme zullen in het algemeen niet reageren op een behandeling met antihypertensiva die werken via remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Derhalve wordt het gebruik van Candesartan cilexetil bij deze patiënten niet aanbevolen.

Hyperkaliëmie

Gelijktijdig gebruik van candesartan cilexetil met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangende middelen of andere middelen die het serumkalium kunnen verhogen (zoals bv. heparine, co-trimoxazol ook gekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) kan leiden tot verhogingen van het serumkalium bij hypertensieve patiënten. Het kaliumgehalte dient toepasselijk te worden gecontroleerd.

Hyperkaliëmie kan optreden bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met candesartan cilexetil. Het wordt aanbevolen om periodiek het serumkalium te controleren. Gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer, een kaliumsparend diureticum (bv. spironolacton) en Candesartan cilexetil wordt niet aanbevolen en dient alleen te worden overwogen nadat een zorgvuldige afweging is gemaakt van de mogelijke voordelen ten opzichte van de risico's.

Algemeen

Behandeling van patiënten van wie de vasculaire tonus en nierfunctie hoofdzakelijk afhankelijk zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (zoals bv. bij patiënten met een ernstige congestieve hartinsufficiëntie of een onderliggende nierziekte, waaronder een stenose van de

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

nierarterie) met andere middelen die dit systeem beïnvloeden, is in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, zelden, acuut nierfalen. Soortgelijke effecten kunnen niet worden uitgesloten bij AIIRA's. Een overmatige bloeddrukdaling bij patiënten met een ischemische cardiopathie of een ischemische cerebrovasculaire ziekte zou, net zoals bij andere antihypertensiva, tot een myocardinfarct of een beroerte kunnen leiden. Het antihypertensieve effect van candesartan kan worden versterkt door andere geneesmiddelen met bloeddrukverlagende eigenschappen, hetzij voorgeschreven als een bloeddrukverlager hetzij voorgeschreven voor andere indicaties.

Zwangerschap

AIIRA's dienen niet gestart te worden tijdens de zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overgeschakeld worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de AIIRA-therapie absoluut noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Amlodipine

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Patiënten met hartfalen

Patiënten met hartfalen moeten voorzichtig worden behandeld. In een placebogecontroleerd langetermijnonderzoek bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV) was de gemelde incidentie van longoedeem hoger in de groep die werd behandeld met amlodipine dan in de placebogroep (zie rubriek 5.1). Calciumkanaalblokkers inclusief amlodipine dienen met voorzichtigheid gegeven te worden bij patiënten met congestief hartfalen vanwege een verhoogd risico op toekomstige cardiovasculaire voorvallen en sterfte.

Patiënten met leverinsufficiëntie

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er werden geen doseringsaanbevelingen vastgesteld. Daarom moet amlodipine geïnitieerd worden aan de onderkant van het doseringsbereik en met voorzichtigheid worden toegediend, zowel tijdens het begin van de behandeling als tijdens het verhogen van de dosis. Langzame dosisverhoging en nauwlettende controle kunnen nodig zijn bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Ouderen

Bij ouderen is voorzichtigheid geboden bij het verhogen van de dosering (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Amlodipine kan in normale doses worden gebruikt bij deze patiënten. Veranderingen in de plasmaconcentraties van amlodipine houden geen verband met de mate van nierfalen. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

Candesartan/Amlodipine Krka bevat lactose en natrium.

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

PI_Text088027 3	- Updated:	Page 6 of 20
--------------------	------------	--------------

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

Interacties gekoppeld aan candesartan

De volgende stoffen zijn in klinisch farmacokinetisch onderzoek bestudeerd: hydrochloorthiazide, warfarine, digoxine, orale anticonceptiva (bv. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipine en enalapril. Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties met deze geneesmiddelen geïdentificeerd.

Gelijktijdig gebruik met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangende middelen, of andere geneesmiddelen (bv. heparine) kunnen de kaliumspiegels verhogen. Het kaliumgehalte dient toepasselijk te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers werden reversibele toenames van serumlithiumconcentraties en toxiciteit waargenomen. Een soortgelijk effect kan optreden met AIIRA's. Gelijktijdig gebruik van candesartan met lithium wordt niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk is, wordt het zorgvuldig opvolgen van de serumlithiumconcentraties aanbevolen.

Tijdens gelijktijdige toediening van AIIRA's met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (zoals bv. selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (> 3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's), kan het bloeddrukverlagend effect verminderen.

Net zoals met ACE-remmers kan gelijktijdige toediening van AIIRA's en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen en een verhoging van de kaliumbloedspiegel, met name bij patiënten met een bestaande verminderde nierfunctie. De combinatie dient met voorzichtigheid te worden toegediend, met name bij ouderen. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te worden en er dient te worden overwogen om de nierfunctie te controleren na start van de gelijktijdige toediening en periodiek daarna.

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).

Interacties gelinkt aan amlodipine

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

CYP3A4-remmers

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (protease-remmers, azole antischimmelmiddelen, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen wat resulteert in een verhoogd risico op hypotensie. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.

Claritromycine:

Claritromycine is een remmer van CYP3A4. Er is een verhoogd risico op hypotensie bij patiënten die claritromycine met amlodipine krijgen. Nauwlettende observatie van patiënten wordt aanbevolen wanneer amlodipine gelijktijdig met claritromycine wordt toegediend.

CYP3A4-inductoren

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

Na gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4, kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom moet de bloeddruk worden gecontroleerd en moet de dosering worden geregeld, zowel tijdens als na gelijktijdige medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld rifampicine, hypericum perforatum).

Toediening van amlodipine met pompelmoes of pompelmoessap wordt niet aanbevolen omdat bij sommige patiënten de biologische beschikbaarheid hierdoor kan toenemen, hetgeen versterkte bloeddrukverlagende effecten tot gevolg kan hebben.

Dantroleen (inфуus)

Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine versterken de bloeddrukverlagende effecten van andere geneesmiddelen met antihypertensieve eigenschappen.

Tacrolimus:

Er bestaat een risico op verhoogde tacrolimusspiegels in het bloed bij gelijktijdige toediening van amlodipine, maar het farmacokinetische mechanisme van deze interactie is nog niet helemaal duidelijk. Om toxiciteit van tacrolimus te vermijden, dienen bij een patiënt die met tacrolimus wordt behandeld, de tacrolimusspiegels in het bloed te worden gecontroleerd en dient de dosis tacrolimus indien nodig te worden aangepast.

Mechanistische target van Rapamycin (mTOR) –remmers

mTOR inhibitors zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus zijn CYP3A substraten. Amlodipine is een zwakke CYP3A inhibitor. Door gelijktijdig gebruik van mTOR inhibitors, kan amlodipine de blootstelling aan mTOR inhibitors verhogen.

Cyclosporine:

Er zijn geen geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd met cyclosporine en amlodipine bij gezonde vrijwilligers en andere populaties met uitzondering van patiënten die een niertransplantatie ondergingen, waarin een stijging (gemiddeld 0% - 40%) van de variabele dalconcentratie van cyclosporine werd waargenomen. Monitoring van de cyclosporineconcentratie bij niertransplantatiepatiënten die amlodipine nemen, dient te worden overwogen. Indien nodig moet de dosis cyclosporine worden verminderd.

Simvastatine:

Gelijktijdige toediening van meervoudige doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine leidde tot een 77% verhoging van de blootstelling aan simvastatine, in vergelijking met simvastatine alleen. Beperk de dagelijkse dosis simvastatine tot 20 mg bij de patiënten onder amlodipine.

Bij klinische interactiestudies bleek amlodipine geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine of warfarine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

PI_Text088027 3	- Updated:	Page 8 of 20
--------------------	------------	--------------

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

Candesartan/Amlodipine Krka wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap omdat er geen gegevens beschikbaar zijn en het veiligheidsprofiel niet voor zowel amlodipine als candesartan is vastgesteld en gecontra-indiceerd is tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Candesartan

AIIRA's worden niet aanbevolen voor gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). AIIRA's zijn gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Bij gebrek aan gecontroleerde epidemiologische risicogegevens met AIIRA's, kan het zijn dat bij deze geneesmiddelenklasse vergelijkbare risico's voorkomen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de AIIRA-therapie absoluut noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan AIIRA's gedurende het tweede en derde trimester humane foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, achterstand in schedelverbening) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceert (zie rubriek 5.3).

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

Pasgeborenen van wie de moeder AIIRA's heeft gebruikt, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Amlodipine

De veiligheid van amlodipine in de humane zwangerschap is niet vastgesteld.

Uit dierenonderzoek is bij hoge doses reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Gebruik bij zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief beschikbaar is en wanneer de aandoening zelf een groter risico voor moeder en kind vormt.

Borstvoeding

Candesartan/Amlodipine Krka wordt niet aanbevolen en hebben alternatieve behandelingen met beter vastgestelde veiligheidsprofielen tijdens het geven van borstvoeding de voorkeur, vooral tijdens het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of prematuur geboren kind.

Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van candesartan tijdens borstvoeding.

Amlodipine wordt uitgescheiden in de moedermelk. De proportie van de maternale dosis die de baby heeft gekregen, is geschat met een interkwartieltraject van 3-7%, met een maximum van 15%. Het effect van amlodipine op zuigelingen is onbekend.

Vruchtbaarheid

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

Amlodipine

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblokkers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In een onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3).

Candesartan

Candesartan had geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten.

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

Candesartan/Amlodipine Krka kan lichte of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten die Candesartan/Amlodipine Krka gebruiken last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn. Voorzichtigheid is geboden, vooral aan het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Vaste-dosiscombinatie

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd. Het ongewenste effect waargenomen voor bepaalde actieve stoffen wordt hieronder beschreven.

Bijwerkingen die eerder zijn gerapporteerd met een van de afzonderlijke componenten (candesartan of amlodipine) kunnen mogelijk ook nadelige reacties zijn met Candesartan/Amlodipine Krka, zelfs als ze niet worden waargenomen in klinische onderzoeken of tijdens de post-marketing periode.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Candesartan

In gecontroleerd klinisch onderzoek waren bijwerkingen mild en voorbijgaand van aard. De totale frequentie van bijwerkingen was niet gecorreleerd met de leeftijd of met de dosis. Stopzetting van de behandeling als gevolg van bijwerkingen was vergelijkbaar met candesartan cilexetil (3,1%) en placebo (3,2%).

In een ‘gepoolde’ analyse van data uit klinisch onderzoek bij hypertensieve patiënten, werden de volgende bijwerkingen van candesartan cilexetil gemeld, gebaseerd op een incidentie van de bijwerking van candesartan cilexetil van ten minste 1% meer dan de incidentie gezien bij placebo. Volgens deze definitie werden duizeligheid/vertigo, hoofdpijn en respiratoire infecties het meest frequent gerapporteerd.

Amlodipine

De meest gerapporteerde bijwerkingen tijdens de behandeling zijn somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn, hartkloppingen, overmatig blozen, buikpijn, misselijkheid, enkelzwellings, oedeem en vermoeidheid.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens de behandeling met amlodipine of candesartan afzonderlijk toegediend en gerangschikt onder de MedDRA-classificatie per lichaamssysteem en met de volgende frequentie:

- zeer vaak ($\geq 1/10$)
- vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- zeer zelden ($< 1/10.000$)

PI_Text088027 3	- Updated:	Page 10 of 20
--------------------	------------	---------------

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

- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie	
		Amlodipine	Candesartan
Infecties en parasitaire aandoeningen	Luchtweginfecties	-	vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukocytopenie, trombocytopenie	zeer zelden	-
	Leukopenie, neutropenie en agranulocytose	-	zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reacties	zeer zelden	-
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie, hyponatriëmie	-	zeer zelden
	Hyperglykemie	zeer zelden	-
Psychische stoornissen	Depressie, stemmingswisselingen (waaronder angstgevoelens), insomnia	soms	-
	Verwardheid	zelden	-
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid	vaak	vaak
	Vertigo	-	vaak
	Somnolentie	vaak	-
	hoofdpijn (vooral aan het begin van de behandeling)	vaak	vaak
	Tremor, dysgeusie, syncope, hypo-esthesie, paresthesie	soms	-
	Hypertonie, perifere neuropathie	zeer zelden	-
	Extrapiramidale stoornis	niet bekend	
Oogaandoeningen	Visusstoornissen (waaronder diplopie)	vaak	-
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	soms	-
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	vaak	-
	Aritmie (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriale fibrillatie)	soms	
	Myocardinfarct	zeer zelden	-
Bloedvataandoeningen	Overmatig blozen	vaak	
	Hypotensie	soms	vaak
	Vasculitis	zeer zelden	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	vaak	-
	Rhinitis	soms	-
	Hoesten	soms	zeer zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn, misselijkheid, dyspepsie, veranderingen in de stoelgang (waaronder	vaak	-

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

	constipatie)		
	Misselijkheid	vaak	zeer zelden
	Braken, droge mond	soms	-
	Pancreatitis, gastritis, gingiva-hyperplasie	zeer zelden	-
	Diarree	vaak	niet bekend
	Intestinaal angio-oedeem	-	zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	afwijkende leverfunctie of hepatitis	-	zeer zelden
	Hepatitis, geelzucht	zeer zelden	-
	Verhoogde leverenzymwaarden	zeer zelden*	zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	uitslag, urticaria, pruritus	soms	zeer zelden
	Alopecie, purpura, huidverkleuring, hyperhidrose, exantheem	soms	-
	erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, Quincke-oedeem, fotosensitiviteit	zeer zelden	-
	Angio-oedeem	zeer zelden	zeer zelden
	Toxische epidermale necrolyse	niet bekend	-
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Enkelzwellings, spierkrampen	vaak	-
	Artralgie, myalgie, rugpijn	soms	zeer zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Verminderde nierfunctie, inclusief nierfalen in daarvoor gevoelige patiënten (zie rubriek 4.4)	-	zeer zelden
	Urinelozingsaandoening, nocturie, toegenomen urinelozingsfrequentie	soms	-
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Impotentie, gynaecomastie	soms	-
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeem	zeer vaak	-
	Vermoeidheid, asthenie	vaak	-
	Pijn op de borst, pijn, malaise	soms	-
Onderzoeken	Toegenomen gewicht, afgenomen gewicht	soms	-

*meestal samenhangend met cholestase

Candesartan

Laboratoriumbevindingen

In het algemeen werden geen klinisch belangrijke veranderingen in standaardlaboratoriumparameters opgemerkt tijdens behandeling met Candesartan cilexetil. Zoals bij andere remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn kleine verlagingen van de hemoglobinespiegel gezien. Routine controles van laboratoriumwaarden zijn meestal niet nodig bij patiënten die Candesartan cilexetil gebruiken. Echter, bij patiënten met nierfunctiestoornissen is periodieke monitoring van de kaliumserumspiegels en de creatininespiegels aanbevolen.

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

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

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Op basis van farmacologische overwegingen zal de belangrijkste manifestatie van een overdosis waarschijnlijk symptomatische hypotensie en duizeligheid zijn. In individuele gevallen van overdosering (tot 672 mg candesartan cilexetil) herstelden volwassen patiënten zonder problemen.

Bij mensen is de ervaring met opzettelijke overdosering beperkt voor amlodipine. Beschikbare gegevens wijzen erop dat een grote overdosering met amlodipine zou kunnen resulteren in excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflextachycardie. Gemarkeerde en waarschijnlijk langdurige systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop is gerapporteerd.

Niet-cardiogeen longoedeem is zelden gemeld als gevolg van een overdosis amlodipine die zich kan manifesteren met een vertraagde aanvang (24-48 uur na inname) en waarbij beademingsondersteuning nodig is. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (inclusief vochtophoping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

Behandeling

Bij klinisch significante hypotensie door overdosering met Candesartan/Amlodipine Krka is actieve cardiovasculaire ondersteuning geboden, inclusief frequente controle van de hart- en ademhalingsfunctie, het hoger leggen van de extremiteiten en controle van de vochtbalans en urineproductie. Om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen, kan een vasoconstrictor worden gebruikt, mits deze niet is gecontra-indiceerd. Intraveneus toegediend calciumgluconaat kan helpen bij het omkeren van de effecten van calciumkanaalblokkade.

Maagdarmspoeling kan in sommige gevallen helpen. Bij gezonde vrijwilligers bleek actieve kool tot twee uur na toediening van 10 mg amlodipine de absorptiesnelheid van amlodipine te verlagen.

Het is onwaarschijnlijk dat candesartan en amlodipine door hemodialyse worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen die werken op het renine-angiotensinesysteem, angiotensine II-antagonisten en calciumkanaalblokkers, ATC-code: C09DB07.

Candesartan

Angiotensine II is het primaire vaso-actieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Het speelt een rol in de pathofysiologie van hypertensie, hartfalen en andere cardiovasculaire aandoeningen en heeft tevens invloed op de pathogenese van eindorgaanhypertrofie en -schade. De

PI_Text088027 3	- Updated:	Page 13 of 20
--------------------	------------	---------------

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

belangrijkste fysiologische effecten van angiotensine II, zoals vasoconstrictie, aldosteronstimulatie, regulatie van de zout- en waterhomeostase en stimulatie van celgroei, worden gemedieerd via binding aan de receptor van het type 1 (AT₁).

Candesartan cilexetil is een prodrug, geschikt voor orale toediening. Het wordt door esterhydrolyse tijdens absorptie vanuit het maag-darmkanaal snel omgezet tot de werkzame stof, candesartan. Candesartan is een AIIRA, selectief voor de AT₁-receptoren, met een sterke binding aan en langzame dissociatie van deze receptor. Candesartan heeft geen agonistische activiteit. Candesartan veroorzaakt geen inhibitie van ACE (het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II en bradykinine afbreekt). Er is geen enkel effect op het ACE en geen potentiëring van bradykinine of van P-substantie. In gecontroleerd klinisch onderzoek waarin candesartan vergeleken werd met ACE-remmers, was de incidentie van hoest lager in patiënten die candesartan cilexetil kregen toegediend. Candesartan bindt zich niet aan en blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionkanalen die bij de cardiovasculaire regulatie van belang zijn. Het antagonisme van de angiotensine II (AT₁)-receptoren leidt tot een dosisafhankelijke toename van de renine-, angiotensine I- en angiotensine II-plasmaspiegels, en een afname van de aldosteronplasmaspiegel.

Hypertensie

Bij hypertensie veroorzaakt candesartan een dosisafhankelijke en langdurige daling van de arteriële bloeddruk. De bloeddruk wordt verlaagd doordat candesartan de systemische perifere vaatweerstand vermindert zonder een reflectoire toename van de hartfrequentie. Er zijn geen aanwijzingen dat candesartan een ernstige of overmatige 'first dose' hypotensie geeft of bij het stoppen van de behandeling een rebound-effect veroorzaakt.

Na eenmalige toediening van candesartan cilexetil treedt gewoonlijk binnen 2 uur het bloeddrukverlagende effect op. Bij voortgezette behandeling wordt in het algemeen bij alle doses binnen 4 weken verreweg het grootste gedeelte van het bloeddrukverlagend effect bereikt en gehandhaafd bij langdurige onderhoudsbehandeling. Volgens een meta-analyse was het gemiddelde additionele effect van een dosisverhoging van 16 mg naar 32 mg eenmaal daags gering. Wanneer de interindividuele variatie in overweging wordt genomen, dan is een meer dan gemiddeld effect bij sommige patiënten te verwachten. Candesartan cilexetil eenmaal daags geeft een effectieve en gelijkmatige bloeddrukverlaging over 24 uur met kleine piek-dalverschillen gedurende het toedieningsinterval. Het bloeddrukverlagende effect en de verdraagbaarheid van candesartan en losartan werden vergeleken in twee gerandomiseerde, dubbelblinde studies met een totaal van 1.268 patiënten met milde tot matige hypertensie. De bloeddrukverlaging op het moment van dal (systolisch/diastolisch) was 13,1/10,5 mmHg bij candesartan cilexetil 32 mg eenmaal daags en 10,0/8,7 mmHg bij losartankalium 100 mg eenmaal daags (verschil in bloeddrukverlaging 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide en candesartan cilexetil geeft een additioneel bloeddrukverlagend effect. Een additioneel bloeddrukverlagend effect wordt ook gezien bij gelijktijdige toediening van candesartan cilexetil met felodipine of amlodipine.

Geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem blokkeren, hebben een minder sterk antihypertensief effect bij negroïde patiënten (patiënten die gewoonlijk een laag reninegehalte hebben) dan bij niet-negroïde patiënten. Dit is ook het geval met candesartan. In een open-label klinisch onderzoek bij 5.156 patiënten met diastolische hypertensie, was de bloeddruk daling gedurende candesartanbehandeling significant minder bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten (14,4/10,3 mmHg versus 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Candesartan verhoogt de renale doorbloeding; de glomerulaire filtratiesnelheid wordt of gehandhaafd of neemt toe, terwijl de renale vasculaire weerstand en de filtratiefraction afnemen. In een 3-maanden-

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

durende klinische studie bij hypertensieve patiënten met diabetes mellitus type 2 en microalbuminurie, verlaagde anti-hypertensieve behandeling met candesartan cilexetil de albumine-excretie in de urine (albumine/creatinine ratio, gemiddeld 30%, 95% CI 15-42%). Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over het effect van candesartan op de progressie van diabetische nefropathie.

De effecten van candesartan cilexetil 8-16 mg (gemiddelde dosis 12 mg), eenmaal daags, op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, zijn geëvalueerd in een gerandomiseerd klinisch onderzoek gedurende gemiddeld 3,7 jaar bij 4.937 oudere patiënten (70-89 jaar; waarvan 21% 80 jaar of ouder), met milde tot matige hypertensie (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). De patiënten kregen candesartan cilexetil of placebo toegediend met, indien nodig, andere additieve antihypertensieve medicatie. De bloeddruk werd gereduceerd van 166/90 tot 145/80 mmHg in de candesartan-groep en van 167/90 tot 149/82 mmHg in de controlegroep. Statistisch was er geen significant verschil in het primaire eindpunt, ernstige cardiovasculaire voorvallen (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fatale beroerte, niet-fataal myocardinfarct). Er waren 26,7 voorvallen per 1000 patiëntjaren in de candesartan-groep tegenover 30,0 voorvallen per 1000 patiëntjaren in de controlegroep (relatief risico 0,89, 95% CI 0,75 tot 1,06, $p=0,19$).

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 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 door 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.

Amlodipine

Amlodipine is een calciumion-influxremmer uit de dihydropyridinegroep (langzame kanaalblokker of calciumionantagonist) en remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en gladde spieren van vaatweefsel.

Het mechanisme van de antihypertensieve werking van amlodipine is te verklaren door het directe ontspannende effect op de gladde spieren van de bloedvaten. Het precieze mechanisme van

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

amlodipine waardoor angina pectoris wordt verlicht, is niet volledig bekend, maar amlodipine verlaagt de totale ischemische belasting door de volgende twee werkingen:

- 1) Amlodipine verwijdert de perifere arteriolen en vermindert daardoor de totale perifere weerstand (afterload) waar het hart tegenin moet pompen. Omdat de hartfrequentie stabiel blijft, vermindert deze verlaging van de belasting van het hart het energieverbruik en de zuurstofbehoefte van het myocard.
- 2) Het werkingsmechanisme van amlodipine omvat waarschijnlijk ook de dilatatie van de belangrijkste kransslagaders en coronaire arteriolen, zowel in normale als ischemische gebieden. Deze verwijding verhoogt de zuurstoflevering aan het myocard bij patiënten met spasmen van de kransslagaders (Prinzmetal-angina of variant angina).

Bij patiënten met hypertensie zorgt eenmaal daagse dosering voor een klinisch significante afname van de bloeddruk in zowel liggende als staande houding gedurende een periode van 24 uur. Vanwege de langzaam intredende werking is acute hypotensie niet kenmerkend voor toediening van amlodipine.

Amlodipine is niet geassocieerd met metabole bijwerkingen of veranderingen in plasmalipiden en is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma, diabetes en jicht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Candesartan

Na orale toediening wordt candesartan cilexetil omgezet in de actieve stof candesartan. De absolute biologische beschikbaarheid van candesartan is ongeveer 40% na een orale oplossing van candesartan cilexetil. De relatieve biologische beschikbaarheid van het tabletpreparaat vergeleken met dezelfde orale oplossing is ongeveer 34% met een zeer kleine variabiliteit. Derhalve is de geschatte absolute biologische beschikbaarheid van de tablet 14%. De gemiddelde piekconcentratie (C_{max}) in serum wordt 3-4 uur na inname van de tablet bereikt. De serumconcentraties van candesartan verhogen lineair met toenemende doses binnen het therapeutisch doseringsbereik. Er zijn geen geslacht-afhankelijke verschillen in de farmacokinetiek van candesartan waargenomen. De AUC (area under the serum concentration *versus* time curve) van candesartan wordt door voedselinname niet significant beïnvloed.

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

De biologische beschikbaarheid van candesartan wordt niet door voedsel beïnvloed.

Amlodipine

Na orale toediening van therapeutische doses wordt amlodipine goed geabsorbeerd met maximale bloedwaarden tussen 6-12 uur na dosering. De absolute biologische beschikbaarheid is geschat tussen de 64 en 80%. Het distributievolumen is ongeveer 21 l/kg. Uit *in vitro*-studies blijkt dat ongeveer 97,5% van de circulerende amlodipine aan plasma-eiwitten gebonden is. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door voedselinname.

Biotransformatie/eliminatie

Candesartan

Candesartan wordt hoofdzakelijk onveranderd in urine en gal uitgescheiden. Slechts een klein gedeelte wordt geëlimineerd via metabolisme door de lever (CYP2C9). De beschikbare interactiestudies tonen

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

geen effect op CYP2C9, noch op CYP3A4. Gebaseerd op *in vitro* gegevens, wordt geen *in vivo* interactie verwacht met geneesmiddelen waarvan het metabolisme afhankelijk is van de cytochroom P450 iso-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van candesartan is ca. 9 uur. Er treedt geen accumulatie op na herhaalde toediening.

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 ¹⁴C-gelabeld candesartan cilexetil wordt ongeveer 26% van de dosis in de urine uitgescheiden als candesartan en 7% als een inactieve metaboliet; in de feces wordt ongeveer 56% van de dosis aangetroffen als candesartan en 10% als inactieve metaboliet.

Amlodipine

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35 tot 50 uur en is consistent met eenmaal daagse dosering. Amlodipine wordt voor een groot deel door de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten, waarbij 10% van de oorspronkelijke verbinding en 60% van de metabolieten via de urine wordt uitgescheiden.

Ouderen

Candesartan

De C_{max} en de AUC van candesartan zijn hoger bij ouderen (> 65 jaar) dan bij jonge patiënten (respectievelijk ongeveer 50% en 80%). De bloeddrukrespons en de incidentie van bijwerkingen zijn echter gelijkaardig na een zelfde dosis Candesartan cilexetil bij jongeren en ouderen (zie rubriek 4.2).

Amlodipine

De benodigde tijd om maximale plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is bij oudere en jongere personen vergelijkbaar. Bij oudere patiënten neemt de amlodipineklaring vaak af, wat resulteert in toename van de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd. Toenames van de AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen waren overeenkomstig de verwachting voor de bestudeerde patiëntenleeftijdsgroep.

Nierinsufficiëntie

Candesartan

Bij patiënten met een milde tot matige nierinsufficiëntie was, vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie, na herhaald toedienen de C_{max} en AUC van candesartan verhoogd met respectievelijk ongeveer 50% en 70%. De eliminatiehalfwaardetijd veranderde echter niet. De overeenkomstige veranderingen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis waren respectievelijk ongeveer 50% en 110%. De eliminatiehalfwaardetijd van candesartan was bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ongeveer verdubbeld. De AUC van candesartan bij hemodialysepatiënten was gelijkaardig aan deze van patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Amlodipine

Veranderingen in de plasmaconcentraties van amlodipine zijn niet gecorreleerd aan de mate van nierfunctiestoornis, daarom wordt de normale dosering aanbevolen. Amlodipine kan niet worden gedialyseerd.

Leverinsufficiëntie

Candesartan

In twee studies bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie, was de gemiddelde AUC van candesartan met ongeveer 20% verhoogd in de ene studie en met 80% in de andere studie (zie rubriek 4.2). Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

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

Amlodipine

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Patiënten met een leverinsufficiëntie hebben een verlaagde klaring van amlodipine wat resulteert in een langere halfwaardetijd en een verhoging van de AUC met ongeveer 40-60%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Candesartan

Bij klinisch relevante doseringen was er geen bewijs voor abnormale systemische of doelorgaan toxiciteit. In preklinisch veiligheidsonderzoek had candesartan in hoge doseringen bij muizen, ratten, honden en apen, effecten op de nier en rode bloedcel parameters. Candesartan veroorzaakte een afname van rode bloedcel parameters zoals erythrocyten, hemoglobine, hematocriet. Effecten op de nieren zoals interstitiële nefritis, tubulaire distensie, basofiele tubulae en toegenomen plasma-ureum en –creatinine concentraties, werden door candesartan geïnduceerd; mogelijk zijn deze effecten secundair aan het hypotensieve effect wat leidt tot veranderingen in de renale perfusie. Candesartan induceerde bovendien hyperplasie/hypertrofie van de juxta-glomulaire cellen. Er wordt aangenomen dat deze veranderingen het gevolg zijn van de farmacologische werking van candesartan. Bij therapeutische doses candesartan bij mensen lijkt de hyperplasie/hypertrofie van de renale juxta-glomulaire cellen niet relevant te zijn.

Tijdens de late zwangerschap is foetale toxiciteit waargenomen (zie rubriek 4.6).

De gegevens van *in vitro* en *in vivo* mutageniteitstesten duiden erop dat candesartan onder omstandigheden van klinisch gebruik geen mutagene of clastogene activiteit zal vertonen.

Er was geen bewijs voor carcinogeniteit.

Het renine-angiotensine-aldosteron systeem speelt een kritische rol in de ontwikkeling van de nier in utero. Er werd aangetoond dat een blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem een abnormale ontwikkeling van de nier veroorzaakte bij zeer jonge muizen. Toediening van geneesmiddelen die rechtstreeks inwerken op het renine-angiotensine-aldosteron systeem kan de normale ontwikkeling van de nier verstoren. Bijgevolg mag candesartan niet worden toegediend aan kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 4.3).

Amlodipine

Uit reproductie-onderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) bij doses tot 10 mg amlodipine/kg/dag (ongeveer 8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg basis, werd een afname van het follikel-stimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen

PI_Text088027 3	- Updated:	Page 18 of 20
--------------------	------------	---------------

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

vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag voor muizen, maar niet voor ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne Cellulose, type 102
 Maïszetmeel, gepregelatineerd
 Natriumzetmeelglycolaat, type A
 Magnesiumstearaat
 Watervrij colloïdaal Siliciumdioxide
 Lactose monohydraat
 Maïszetmeel
 Hydroxypropylcellulose, type EF
 Macrogol 8000
 Carmellose calcium
 IJzeroxide, geel (E172) - voor 8 mg/5 mg tabletten
 IJzeroxide, rood (E172) - voor 16 mg/5 mg tabletten

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
 Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingsgrootten (blisterverpakking OPA/Al/PVC//Al): 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 en 100 tabletten, in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten (geperforeerde eenheidsdosisblisters OPA/Al/PVC//Al): 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1 en 100 x 1 tablet, in een kartonnen doos.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

PI_Text088027 3	- Updated:	Page 19 of 20
--------------------	------------	---------------

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

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

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

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

Candesartan/Amlodipine Krka 8 mg/5 mg tabletten	BE525502
Candesartan/Amlodipine Krka 16 mg/5 mg tabletten	BE525511

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09/02/2018

Datum van laatste verlenging: 05/05/2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 06/2025