

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-Candesartan Viatris 16 mg/12,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Co-Candesartan Viatris 16 mg/12,5 mg tablet bevat 16 mg candesartan cilexetil en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 102,9 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Co-Candesartan Viatris 16 mg/12,5 mg tabletten zijn perzikkleurige, gespikkelde, ronde, biconvexe tabletten met 'M' op de ene kant gegraveerd en 'CH2' op de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Co-Candesartan Viatris is geïndiceerd voor:

Behandeling van primaire hypertensie voor volwassen patiënten bij wie de bloeddruk niet optimaal gereguleerd kan worden met een monotherapie van candesartan cilexetil of hydrochloorthiazide.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Co-Candesartan Viatris 16 mg/12,5 mg tabletten is 1 tablet eenmaal daags.

Dosistitratie met de afzonderlijke bestanddelen (candesartan cilexetil en hydrochloorthiazide) wordt aanbevolen. Als dit klinisch aangewezen is, kan een directe overstap van monotherapie naar Co-Candesartan Viatris worden overwogen. Dosistitratie van candesartan cilexetil wordt aanbevolen bij het overstappen van monotherapie met hydrochloorthiazide. Co-Candesartan Viatris kan worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk niet optimaal gereguleerd kan worden met een monotherapie van candesartan cilexetil of hydrochloorthiazide of candesartan cilexetil/hydrochoorthiazide in lage doses.

De bloeddrukverlagende werking wordt gewoonlijk grotendeels binnen 4 weken na het begin van de behandeling bereikt.

Speciale populaties

Oudere populatie

Er is geen aanpassing van de dosering vereist bij oudere patiënten.

Patiënten met intravasculaire volumedepletie

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

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een mild tot matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30-80 ml/min/1,73 m² 'body surface area' (BSA)) wordt een dosistitratie aanbevolen.

Co-Candesartan Viatris dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m² lichaamsoppervlak) (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een mild tot matig chronische leverziekte wordt dosistitratie van candesartan cilexetil aanbevolen.

Co-Candesartan Viatris is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen en/of cholestase (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van Co-Candesartan Viatris bij kinderen in de leeftijd vanaf de geboorte tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Co-Candesartan Viatris mag worden ingenomen met of zonder voedsel.

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 of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor stoffen die afgeleid zijn van sulfonamide. Hydrochloorthiazide is een werkzame stof die is afgeleid van sulfonamide.
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m² lichaamsoppervlak).
- Ernstige leverfunctiestoornissen en/of cholestase.
- Refractaire hypokaliëmie en hypercalciëmie.
- Jicht.
- Het gelijktijdig gebruik van Co-Candesartan Viatris met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hydrochloorthiazide

Acute respiratoire toxiciteit

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

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 hydrochloorthiazide (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).

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.

Nierfunctiestoornissen

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

Niertransplantatie

Er is een beperkte hoeveelheid klinische gegevens over de toediening van Co-Candesartan Viatris aan patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan.

Nierarteriestenose

Geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden, met inbegrip van angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's), kunnen ureum- en creatininespiegels in het bloedserum verhogen bij patiënten met bilaterale renale arteriestenose of een stenose van de arterie naar een enkele nier.

Intravasculaire volumedepletie

Bij patiënten met intravasculaire volume- en/of natriumdepletie kan symptomatische hypotensie optreden, zoals beschreven is voor andere middelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden. Het gebruik van Co-Candesartan Viatris wordt dan ook niet aanbevolen tot de depletie is hersteld.

Narcose en operaties

Tijdens de narcose en operaties kan hypotensie optreden bij patiënten die behandeld worden met angiotensine-II-receptor-antagonisten door blokkade van het renine-angiotensine-systeem. In zeer zeldzame gevallen kan de hypotensie zo ernstig zijn dat het aangewezen kan zijn om intraveneuze vloeistoffen en/of vasopressoren toe te dienen.

Leverfunctiestoornissen

Thiaziden moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met leverfunctiestoornissen of een progressieve leverziekte omdat kleine wijzigingen in de vocht- en elektrolytenbalans een hepatisch coma kunnen versnellen. Er is geen klinische ervaring met de behandeling met Co-Candesartan Viatris bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

Aorta- en mitraalklepstenose (obstructieve hypertrofische cardiomyopathie)

Zoals met andere vasodilatoren is extra voorzichtigheid geboden bij patiënten met hemodynamisch relevante aorta- of mitraalklepstenose of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme reageren over het algemeen niet op bloeddrukverlagende middelen die werkzaam zijn door het renine-angiotensine-aldosteronsysteem te remmen. Het gebruik van Co-Candesartan Viatris wordt dan ook niet aanbevolen in die populatie.

Verstoorde elektrolytenbalans

Regelmatige bepalingen van de serumelektrolyten moeten worden uitgevoerd met de juiste tussenpozen.

Thiaziden, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen de vocht- of elektrolytenbalans verstoren (hypercalciëmie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypomagnesiëmie en hypochloremische alkalose).

Thiazidediuretica kunnen de calciumuitscheiding via de urine verlagen en een intermitterende lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken.

Duidelijke hypercalciëmie kan duiden op een latente hyperparathyroïdie. Het gebruik van thiaziden dient te worden gestaakt voordat functieonderzoeken van de bijnieren worden uitgevoerd.

Hydrochloorthiazide verhoogt dosisafhankelijk de uitscheiding van kalium in de urine wat tot hypokaliëmie kan leiden. Dit effect van hydrochloorthiazide lijkt minder duidelijk te zijn in combinatie met candesartan cilexetil. Het risico op hypokaliëmie is mogelijk verhoogd bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een forse diurese, bij patiënten die oraal onvoldoende elektrolyten binnenkrijgen, en bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met corticosteroïden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH).

Een behandeling met candesartan cilexetil kan hyperkaliëmie veroorzaken, vooral in aanwezigheid van hartfalen en/of nierinsufficiëntie. Gelijktijdig gebruik van Co-Candesartan Viatris en ACE-remmers, aliskiren, kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of zoutvervangers of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (zoals heparinenatrium en co-trimoxazol, ook trimethoprim/sulfamethaxazol genoemd), kan leiden

tot verhogingen van het serumkalium. Indien geïndiceerd, moet het kalium worden gecontroleerd.

Van thiaziden is aangetoond dat ze de uitscheiding van magnesium via de urine verhogen, wat tot hypomagnesiëmie kan leiden.

Metabole en endocriene effecten

Behandeling met een thiazidediureticum kan de glucosetolerantie beïnvloeden. Het kan aangewezen zijn om de dosis antidiabetica aan te passen, waaronder insuline. Latente diabetes mellitus kan manifest worden tijdens een behandeling met thiaziden. Verhogingen van de cholesterol- en triglyceridenspiegels zijn in verband gebracht met behandeling met thiazidediuretica. Bij de doses van Co-Candesartan Viatrix werden geen tot slechts minimale effecten waargenomen.

Thiazidediuretica verhogen de urinezuurconcentratie in het serum en kunnen jicht veroorzaken bij patiënten die hier gevoelig voor zijn.

Fotosensitiviteit

Er zijn gevallen van fotosensitiviteitsreacties gerapporteerd tijdens gebruik van thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Als een fotosensitiviteitsreactie optreedt, wordt aanbevolen om de behandeling stop te zetten. Als een nieuwe toediening van de behandeling essentieel is, wordt aanbevolen om zones die worden blootgesteld aan de zon of kunstmatige UVA-stralen, te beschermen.

Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, [waaronder candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide] (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 cilexetil/hydrochloorthiazide worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

Algemeen

Bij patiënten bij wie de vaattonus en nierfunctie hoofdzakelijk afhankelijk zijn van de werking van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (zoals patiënten met ernstig congestief hartfalen of een onderliggende nierziekte, waaronder renale arteriële stenose) is behandeling met andere geneesmiddelen, met inbegrip van AIIRA's, die dit systeem beïnvloeden, in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen. Zoals met alle bloeddrukverlagende middelen zou een te sterke bloeddrukdaling bij patiënten met ischemische hartziekte of atherosclerotische cerebrovasculaire aandoeningen kunnen leiden tot een myocardinfarct of beroerte.

Overgevoelighedsreacties op hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten met of zonder allergieën of astma bronchiale in de anamnese, maar zullen eerder optreden bij patiënten met deze aandoeningen in de anamnese.

Verergering of activering van systemische lupus erythematoses is gemeld bij het gebruik van thiazidediuretica.

Het bloeddrukverlagende effect van Co-Candesartan Viatrix kan worden verhoogd door andere antihypertensiva.

Zwangerschap

AIIRA's mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij een verdere

behandeling met AIIRA's essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op een andere bloeddrukverlagende behandeling met een bewezen veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet en moet indien geïndiceerd, een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom:

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Mogelijke symptomen zijn een acuut optredend gezichtsverlies of oogpijn, die meestal enkele uren tot weken na het begin van de behandeling optreden. Onbehandeld nauwe-kamerhoekglaucoom kan tot definitief gezichtsverlies leiden. De behandeling bestaat er in de eerste plaats in om de inname van het geneesmiddel zo snel mogelijk stop te zetten. Als de intra-oculaire druk niet onder controle komt, kan het nodig zijn om een snelle medische of chirurgische ingreep te overwegen. Mogelijke risicofactoren voor de ontwikkeling van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom zijn een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

Excipiënten

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Verbindingen die werden onderzocht in klinisch-farmacokinetische studies, zijn warfarine, digoxine, orale anticonceptiva (d.w.z. ethinyloestradiol/levonorgestrel), glibenclamide en nifedipine. In die studies werden geen klinisch significante farmacokinetische interacties vastgesteld.

Het is te verwachten dat andere geneesmiddelen die kaliumverlies en hypokaliëmie veroorzaken het kalium-onttrekkend effect van hydrochloorthiazide versterken (zoals andere kaliuretische diuretica, laxativa, amfotericine, carbenoxolon, penicilline-G-natrium, salicylzuurderivaten, steroïden of ACTH).

Gelijktijdig gebruik van Co-Candesartan Viatrix en kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of zoutvervangers, of andere geneesmiddelen die het serumkaliumgehalte kunnen verhogen (zoals heparinenatrium of co-trimoxazol, ook trimethoprim/sulfamethoxazol genoemd), kan leiden tot verhogingen van het serumkalium. Indien geïndiceerd, moet het kalium worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Hypokaliëmie als gevolg van diuretica en hypomagnesiëmie hebben een predisponerend effect op de mogelijke cardiotoxische effecten van digitalisglycosiden en anti-aritmica. Het wordt aanbevolen om het serumkalium periodiek op te volgen als Co-Candesartan Viatrix gelijktijdig wordt toegediend met deze middelen, en met de volgende geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen induceren:

- Klasse Ia anti-aritmica (zoals kinidine, hydrokinidine, disopyramide).
- Klasse III anti-aritmica (zoals amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide).
- Sommige antipsychotica (zoals thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Overige (zoals bepridil, cisapride, difemanil, erythromycine i.v., halofantrine, ketanserine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine i.v.).

Een reversibele stijging van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit werden gerapporteerd

tijdens concomitante toediening van lithium met remmers van het angiotensineconverterende enzym (ACE-remmers) of hydrochloorthiazide. Een soortgelijk effect werd ook gerapporteerd met AIIRA's. Gebruik van candesartan en hydrochloorthiazide met lithium wordt niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, wordt een zorgvuldige monitoring van de serumlithiumspiegels aanbevolen.

Wanneer AIIRA's gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) (dat wil zeggen selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (>3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's) kan de bloeddrukverlagende werking worden afgezwakt.

Evenals met ACE-remmers kan gelijktijdig gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten en NSAID's een verhoogd risico geven op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen en een verhoging van het serumkaliumgehalte, met name bij patiënten die al een verminderde nierfunctie hebben. De combinatie dient met voorzichtigheid te worden toegediend, met name bij ouderen. Patiënten moeten voldoende vocht binnenkrijgen en het controleren van de nierfunctie na het starten van een gelijktijdige behandeling dient te worden overwogen, gevolgd door periodieke herhaling.

Het diuretisch, natriuretisch en bloeddrukverlagend effect van hydrochloorthiazide wordt tegengewerkt door NSAID's.

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).

Colestipol of cholestyramine vermindert de absorptie van hydrochloorthiazide.

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

Thiazidediuretica kunnen de serumcalciumspiegels verhogen door verminderde uitscheiding. Als calciumsupplementen of vitamine D moeten worden voorgeschreven, dienen de serumcalciumspiegels te worden gecontroleerd en de dosis dienovereenkomstig te worden aangepast.

Thiaziden kunnen het hyperglycemisch effect van bètablokkers en diazoxide versterken.

Anticholinergica (bijv. atropine, biperiden) kunnen de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica verhogen doordat zij de gastro-intestinale bewegingen en de snelheid van de maaglediging verminderen.

Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen van amantadine vergroten.

Thiaziden kunnen de renale uitscheiding van cytotoxische geneesmiddelen (zoals cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en de myelosuppressieve effecten van deze middelen versterken.

Posturale hypotensie kan verergeren door gelijktijdige inname van alcohol, barbituraten of anesthetica.

Behandeling met een thiazidediureticum kan de glucosetolerantie verstoren. Het kan aangewezen zijn om de dosis antidiabetica aan te passen, waaronder insuline. Metformine

dient met voorzichtigheid te worden gebruikt vanwege het risico op een door mogelijk functioneel nierfalen geïnduceerde melkzuuracidose die verband houdt met hydrochloorthiazide.

Hydrochloorthiazide kan de arteriële respons op aminepressoren (zoals adrenaline) verlagen, maar niet voldoende om een pressor-effect uit te sluiten.

Hydrochloorthiazide kan het risico op acute nierinsufficiëntie verhogen, met name bij hoge doses jodiumhoudende contrastmiddelen.

Gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperuricemie en jichtachtige complicaties vergroten.

Gelijktijdige behandeling met baclofen, amifostine, tricyclische antidepressiva of neuroleptica kan het bloeddrukverlagende effect versterken en hypotensie veroorzaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's):

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

Er
zij
n
ge
en

eenduidige gegevens over het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een geringe verhoging van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-II-receptorremmers (AIIRA's) kunnen voor deze geneesmiddelenklassen vergelijkbare risico's bestaan. Tenzij het van essentieel belang wordt geacht om de behandeling met AIIRA's voort te zetten, dienen patiënten die zwanger willen worden een alternatieve bloeddrukverlagende behandeling te krijgen met een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met AIIRAs onmiddellijk te worden gestaakt en een nieuwe behandeling te worden ingezet, indien van toepassing.

Het is bekend dat blootstelling aan behandeling met AIIRA's tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt (zie rubriek 5.3).

Wanneer tijdens het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan AIIRAs heeft plaatsgevonden, wordt echo-onderzoek van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Zuigelingen van wie de moeder AIIRAs heeft gebruikt, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide:

Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester. De gegevens uit dierstudies zijn ontoereikend.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta-barrière. Vanwege het farmacologische

werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de utero-placentaire perfusie in het gedrang brengen en foetale en neonatale problemen veroorzaken, zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op een verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, zonder een positief effect op het ziekteverloop.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, met uitzondering van zeldzame situaties waarbij geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding

Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIA's):

Omdat geen gegevens bekend zijn over het gebruik van Co-Candesartan Viatrix tijdens het geven van borstvoeding, wordt Co-Candesartan Viatrix niet aanbevolen en verdienen behandelingen met betere bewezen veiligheidsprofielen tijdens het geven van borstvoeding de voorkeur, met name bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of prematuur kind.

Hydrochloorthiazide:

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Hoge doses thiaziden die een sterke diurese geven, kunnen de melkproductie remmen. Het gebruik van Co-Candesartan Viatrix tijdens de lactatieperiode wordt niet aanbevolen.

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

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bij het besturen van voertuigen of bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met het feit dat soms duizeligheid of vermoeidheid kan optreden tijdens de behandeling met Co-Candesartan Viatrix.

4.8 Bijwerkingen

In gecontroleerde klinische studies met candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide waren de bijwerkingen licht en van voorbijgaande aard.

Het aantal patiënten dat met de behandeling stopte als gevolg van bijwerkingen was vergelijkbaar in de candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide (2,3-3,3%) en de placebogroep (2,7-4,3%).

In klinische studies met candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide bleven de bijwerkingen beperkt tot wat eerder was gerapporteerd met candesartan cilexetil en/of hydrochloorthiazide.

De onderstaande tabel toont de bijwerkingen met candesartan cilexetil in klinische studies en de postmarketingbewaking. In een gepoolde analyse van gegevens van klinische onderzoeken bij hypertensieve patiënten zijn de bijwerkingen gedefinieerd met candesartan cilexetil op basis van een incidentie van bijwerkingen met candesartan cilexetil die ten minste 1% hoger ligt dan de incidentie die werd waargenomen met placebo:

De frequenties die in deze tabellen in rubriek 4.8 worden gehanteerd zijn: zeer vaak ($\geq 1/10$),

vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10000$ tot $<1/1000$) en zeer zelden ($<1/10000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Luchtweginfectie
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	Hoest
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer zelden	Misselijkheid, intestinaal angio-oedeem
	Niet bekend	Diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Verhoogde leverenzymen, gestoorde leverfunctie of hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Angio-oedeem, uitslag, urticaria, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer zelden	Rugpijn, gewrichtspijn, spierpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Nierfunctiestoornissen, waaronder nierfalen bij patiënten die hier gevoelig voor zijn (zie rubriek 4.4)

In onderstaande tabel worden bijwerkingen bij monotherapie met hydrochloorthiazide vermeld, meestal bij doses van 25 mg of hoger:

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Niet-melanome huidkanker en (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)***
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Leucopenie, neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie, aplastische anemie, beenmergdepressie, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperglycemie, hyperurikemie, verstoorde elektrolytenbalans (waaronder hyponatriëmie en hypokaliëmie)
Psychische stoornissen	Zelden	Slaapstoornissen, depressie, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Een licht gevoel in het hoofd, vertigo
	Zelden	Paresthesie
Oogaandoeningen	Zelden	Voorbijgaand wazig zien
	Niet bekend	Choroidale effusie, acute myopie, acuut geslotenkamerhoekglaucoom
Hartaandoeningen	Zelden	Aritmieën
Bloedvataandoeningen	Soms	Orthostatische hypotensie
	Zelden	Necrotiserende angiïtis (vasculitis, huidvasculitis)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden Zeer zelden	Respiratoire problemen (waaronder pneumonie en longoedeem) 'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)
Maag-darmstelselaandoeningen	Soms Zelden	Anorexia, verminderde eetlust, geïrriteerde maag, diarree, obstipatie Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Geelzucht (intrahepatische cholestatische icterus)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms Zelden Niet bekend	Uitslag, urticaria, lichtgevoeligheidsreacties Toxische epidermale necrolyse, lupus erythematodes-achtige huidreacties, reactivering van cutane lupus erythematodes Systemische lupus erythematodes
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zelden	Spierspasmen
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak Zelden	Glycosurie Nierfunctiestoornissen en interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Zelden	Zwakte Koorts
Onderzoeken	Vaak Zelden	Verhogingen van het cholesterol en triglyceriden Verhogingen van bloedureumstikstof en serumcreatinine

*** 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:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Op basis van farmacologische overwegingen zullen de belangrijkste verschijnselen van een overdosis candesartan cilexetil symptomatische hypotensie en duizeligheid zijn. In individuele gevallen van een overdosis (tot 672 mg candesartan cilexetil) herstelden de patiënten volledig.

Het belangrijkste gevolg van een overdosis hydrochloorthiazide is acuut verlies van vocht en elektrolyten. Symptomen als duizeligheid, hypotensie, dorst, tachycardie, ventriculaire aritmieën, sedatie/bewustzijnsstoornissen en spierkrampen kunnen eveneens worden waargenomen.

Management

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met Co-Candesartan Viatrix. De volgende maatregelen worden echter aangeraden bij overdosering.

Wanneer dit geïndiceerd is, dient het opwekken van braken of maagspoeling te worden overwogen. Als symptomatische hypotensie optreedt, dient symptomatische behandeling te worden ingesteld en de vitale functies te worden gecontroleerd. De patiënt dient in rugligging te worden gelegd met de benen omhoog. Als dit niet voldoende is, dient het plasmavolume te worden verhoogd met een infuus fysiologische zoutoplossing. De serumelektrolyten- en zuurbalans dient te worden gecontroleerd en zondig te worden gecorrigeerd. Als bovengenoemde maatregelen niet toereikend zijn, kunnen sympathicomimetica worden toegediend.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Angiotensine II is het belangrijkste vasoactieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en speelt een rol bij de pathofysiologie van hypertensie en andere cardiovasculaire aandoeningen. Het speelt tevens een rol bij de pathogenese van orgaanhypertrofie en eindorgaanschade. De belangrijkste fysiologische effecten van angiotensine II, zoals vasoconstrictie, stimulering van aldosteron, regulering van de zout- en waterhomeostase en stimulering van de celgroei, worden gemedieerd via de type 1 (AT₁) receptor.

Farmacodynamische effecten

Candesartan cilexetil is een pro-drug die snel wordt omgezet in het actieve geneesmiddel, candesartan, via esterhydrolyse tijdens de absorptie uit het maagdarmkanaal. Candesartan is een AIIIRA die selectief is voor AT₁-receptoren, met een sterke binding aan en trage ontkoppeling van de receptor. Het heeft geen agonistische werking.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Candesartan heeft geen invloed op de ACE- of andere enzymssystemen die meestal in verband worden gebracht met het gebruik van ACE-remmers. Aangezien er geen effect is op de afbraak van kininen of op het metabolisme van andere stoffen, zoals substantie P, is het onwaarschijnlijk dat AIIIRA's verband houden met hoest. In gecontroleerde klinische

onderzoeken waarin candesartan cilexetil werd vergeleken met ACE-remmers was de incidentie van hoest lager bij patiënten die candesartan cilexetil kregen. Candesartan bindt niet aan of blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionenkanalen waarvan bekend is dat ze een belangrijke rol spelen bij de cardiovasculaire regulatie. Het antagonisme van de AT1-receptoren veroorzaakt dosisgerelateerde verhogingen van de plasmareninespiegels, angiotensine-I- en angiotensine-II-spiegels en een daling van de plasma-aldosteronspiegel.

De effecten van eenmaal daags 8-16 mg candesartan cilexetil (gemiddelde dosis 12 mg) op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zijn beoordeeld in een gerandomiseerd klinisch onderzoek onder 4937 oudere patiënten (van 70-89 jaar, 21% was 80 jaar of ouder) met lichte tot matige hypertensie, die gemiddeld 3,7 jaar werden gevolgd (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). De patiënten kregen candesartan of placebo met zonedig een andere hypertensiebehandeling. In de candesartangroep werd de bloeddruk verlaagd van 166/90 naar 145/80 mmHg en in de controlegroep van 167/90 naar 149/82 mmHg. Er was geen statistisch significant verschil in het primaire eindpunt, ernstige cardiovasculaire voorvallen (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fatale beroerte en niet-fataal myocardinfarct). Er waren 26,7 voorvallen per 1000 patiëntjaren in de candesartangroep ten opzichte van 30,0 voorvallen per 1000 patiëntjaren in de controlegroep (relatief risico 0,89, 95% CI 0,75 tot 1,06, $p=0,19$).

Hydrochloorthiazide remt de actieve reabsorptie van natrium, hoofdzakelijk in de distale niertubuli, en bevordert de uitscheiding van natrium, chloride en water. De renale uitscheiding van kalium en magnesium neemt dosisafhankelijk toe, terwijl calcium in grotere mate gereabsorbeerd wordt. Hydrochloorthiazide verlaagt het plasmavolume en extracellulair vocht, en reduceert het hartminuutvolume en de bloeddruk. Bij langdurige behandeling draagt een verminderde perifere weerstand bij aan de bloeddrukdaling.

Grote klinische studies hebben aangetoond dat langetermijnbehandeling met hydrochloorthiazide het risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit verkleint.

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken 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 ($\sim 25\ 000$ mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ($\sim 100\ 000$ mg) (zie ook rubriek 4.4).

Candesartan en hydrochloorthiazide hebben additieve antihypertensieve effecten.

Bij hypertensieve patiënten veroorzaakt Co-Candesartan Viatrix een dosisafhankelijke en langdurige daling van de arteriële bloeddruk zonder reflex tachycardie. Er zijn geen aanwijzingen voor een ernstige of bovenmatige hypotensie na de aanvangsdosis of voor een rebound-effect na het stoppen van de behandeling. Na toediening van een enkele dosis Co-Candesartan Viatrix begint de bloeddruk doorgaans binnen 2 uur te dalen. Bij voortzetting van de behandeling wordt de grootste bloeddrukdaling meestal binnen vier weken bereikt en gehandhaafd bij langetermijnbehandeling. Co-Candesartan Viatrix eenmaal daags geeft gedurende 24 uur een effectieve en gelijkmatige bloeddrukdaling, met weinig verschillen in

de piek- en daleffecten tussen de doseringen. In een dubbelblinde, gerandomiseerde studie verlaagde Co-Candesartan Viatris 16 mg/12,5 mg eenmaal per dag de bloeddruk significant meer en controleerde het significant meer patiënten dan de combinatie losartan/hydrochloorthiazide 50 mg/12,5 mg eenmaal per dag.

In dubbelblinde gerandomiseerde studies was de incidentie van bijwerkingen, en met name hoest, lager bij behandeling met Co-Candesartan Viatris dan bij behandeling met combinaties van ACE-remmers en hydrochloorthiazide.

In twee klinische studies (gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met parallelle groepen) met respectievelijk 275 en 1524 gerandomiseerde patiënten resulteerde de combinatie van candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide 32 mg/12,5 mg en 32 mg/25 mg in een daling van de bloeddruk met respectievelijk 22/15 mmHg en 21/14 mmHg en de combinaties waren significant efficiënter dan de respectieve monocomponenten.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie met parallelle groepen met 1975 gerandomiseerde patiënten die niet optimaal onder controle waren met 32 mg candesartan cilexetil eenmaal per dag, resulteerde de toevoeging van 12,5 mg of 25 mg hydrochloorthiazide in een verdere daling van de bloeddruk. De combinatie candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide 32 mg/25 mg was significant efficiënter dan de combinatie 32 mg/12,5 mg en de bloeddrukdaling bedroeg gemiddeld respectievelijk 16/10 mmHg en 13/9 mmHg.

Co-Candesartan Viatris is bij alle patiënten even effectief, ongeacht leeftijd of geslacht.

Er zijn momenteel geen gegevens bekend over het gebruik van candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide bij patiënten met nierziekte/nefropathie, verminderde linkerventrielfunctie/congestief hartfalen en bij patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt.

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 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

Concomitante toediening van candesartan cilexetil en hydrochloorthiazide heeft geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van beide geneesmiddelen.

Absorptie en verdeling

Candesartan cilexetil

Candesartan cilexetil wordt na toediening omgezet in de werkzame stof candesartan. De absolute biologische beschikbaarheid van candesartan is ongeveer 40% na toediening van een orale oplossing candesartan cilexetil. De relatieve biologische beschikbaarheid van een tabletformulering candesartan cilexetil is vergeleken met dezelfde orale oplossing ongeveer 34%, met zeer geringe verschillen. De gemiddelde piekserumconcentratie (C_{max}) wordt 3 tot 4 uur na inname van de tablet bereikt. De candesartan serumspiegels nemen in het therapeutische bereik lineair toe met de dosering. Er zijn geen geslachtsgebonden verschillen in de farmacokinetica van candesartan waargenomen. De oppervlakte onder de serumconcentratie versus tijd curve (AUC) van candesartan wordt niet significant beïnvloed door voedsel.

Candesartan wordt sterk gebonden aan plasma-eiwit (meer dan 99%). Het ogenschijnlijke distributievolume van candesartan is 0,1 l/kg.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt snel opgenomen uit het maagdarmkanaal met een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 70%. Gelijktijdige inname van voedsel verhoogt de absorptie met ongeveer 15%. De biologische beschikbaarheid kan afnemen bij patiënten met hartfalen en uitgesproken oedeem.

De plasma-eiwitbinding van hydrochloorthiazide is ongeveer 60%. Het ogenschijnlijke distributievolume is ongeveer 0,8 l/kg.

Biotransformatie en eliminatie

Candesartan cilexetil

Candesartan wordt hoofdzakelijk onveranderd uitgescheiden via de urine en gal en slechts in geringe mate geëlimineerd door het hepatisch metabolisme (CYP2C9). De beschikbare interactiestudies geven aan dat er geen effect is op CYP2C9 en CYP3A4. Op basis van *in vitro* gegevens zijn *in vivo* geen interacties te verwachten met geneesmiddelen waarvan het metabolisme afhankelijk is van de cytochroom-P450-isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4. De terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van candesartan is ongeveer 9 uur. Er treedt geen opeenstapeling op na herhaalde toediening. De halfwaardetijd van candesartan blijft ongewijzigd (ongeveer 9 uur) na toediening van candesartan cilexetil in combinatie met hydrochloorthiazide. Er treedt geen additionele opeenstapeling op van candesartan na herhaalde doses van de combinatie ten opzichte van monotherapie.

De totale plasmaklaring van candesartan is ongeveer 0,37 ml/min/kg, met een renale klaring van ongeveer 0,19 ml/min/kg. De renale uitscheiding van candesartan vindt zowel plaats via glomerulaire filtratie als door actieve tubulaire secretie. Na een orale dosis van met ^{14}C

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

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd en wordt vrijwel geheel als onveranderd geneesmiddel uitgescheiden door glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie. De terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van hydrochloorthiazide is ongeveer 8 uur. Ongeveer 70% van een orale dosis wordt binnen 48 uur uitgescheiden in de urine. De halfwaardetijd van hydrochloorthiazide blijft ongewijzigd (ongeveer 8 uur) na toediening van hydrochloorthiazide in combinatie met candesartan cilexetil. Er treedt geen additionele opeenstapeling op van hydrochloorthiazide na herhaalde doses van de combinatie ten opzichte van monotherapie.

Farmacokinetische eigenschappen bij specifieke groepen patiënten

Candesartan cilexetil

Bij ouderen (boven de 65 jaar) liggen de C_{max} en AUC van candesartan respectievelijk ongeveer 50% en 80% hoger dan bij jongere patiënten. De bloeddrukrespons en de incidentie van bijwerkingen na een bepaalde dosis Co-Candesartan Viatrix zijn bij jongere en oudere patiënten echter vergelijkbaar (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen waren bij herhaalde dosering de C_{max} en AUC van candesartan verhoogd met respectievelijk ongeveer 50% en 70%, maar de terminale $t_{1/2}$ bleef ongewijzigd ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie. De corresponderende wijzigingen bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen waren respectievelijk ongeveer 50% en 110%. De terminale $t_{1/2}$ van candesartan was ongeveer verdubbeld bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen. De farmacokinetische eigenschappen bij patiënten die gedialyseerd werden, waren vergelijkbaar met die van patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen.

In twee studies beide met patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen nam de gemiddelde AUC van candesartan toe met ongeveer 20% in één studie en 80% in de andere (zie rubriek 4.2). Er is geen ervaring met patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

Hydrochloorthiazide

De terminale $t_{1/2}$ van hydrochloorthiazide was verlengd bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er waren geen kwalitatieve nieuwe toxische bevindingen met de combinatie ten opzichte van deze die werden waargenomen met de afzonderlijke bestanddelen. In preklinische veiligheidsstudies had candesartan zelf invloed op de nieren en op de parameters van de rode bloedcellen bij hoge doseringen bij muizen, ratten, honden en apen. Candesartan veroorzaakte een verlaging van de rode-bloedcelparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet). Effecten op de nieren (zoals regeneratie, dilatatie en aanwezigheid van basofielen in de tubuli; verhoogde plasmaconcentraties ureum en creatinine) werden geïnduceerd door candesartan. Deze effecten kunnen secundair zijn aan het hypotensieve effect dat de renale perfusie verandert. Toevoeging van hydrochloorthiazide versterkt de nefrotoxiciteit van candesartan. Candesartan veroorzaakte tevens hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen. Deze veranderingen werden beschouwd als een gevolg van de farmacologische werking van candesartan en van weinig klinisch belang geacht.

Foetotoxiciteit is waargenomen met candesartan tijdens de late zwangerschap. Toevoeging van hydrochloorthiazide had geen significante invloed op de uitkomsten van studies naar de

foetale ontwikkeling bij ratten, muizen of konijnen (zie rubriek 4.6).

Candesartan en hydrochloorthiazide vertonen beide genotoxiciteit bij zeer hoge concentraties/doses. Gegevens uit *in vitro* en *in vivo* onderzoek naar de genotoxiciteit geven aan dat het onwaarschijnlijk is dat candesartan en hydrochloorthiazide een mutagene of clastogene werking hebben bij klinisch gebruik.

Voor geen van beide bestanddelen zijn bewijzen van carcinogeniciteit gevonden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat
Carmellose calcium
Glycerolmonostearaat
Hydroxypropylcellulose
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Bij bewaring in HDPE flessen is het product na opening 90 dagen houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Het droogmiddel dat in de fles zit niet verwijderen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA-Aluminiumfolie-PVC/Aluminium blisterverpakking, PVC/Aluminium blisterverpakking of Aluminium/Aluminium blisterverpakking in de volgende verpakkingsgrootten: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletten.

Witte ondoorzichtige HDPE fles met witte ondoorzichtige schroefdop met absorberend katoen en droogmiddel, in de volgende verpakkingsgrootten: 30 en 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel en afvalmateriaal dient te worden vernietigd

Samenvatting van de productkenmerken

overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Viatrix GX
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE:

16 mg/12,5 mg OPA-Alu-PVC/Alu blisterverpakking:	BE390941
16 mg/12,5 mg PVC/Alu blisterverpakking:	BE435337
16 mg/12,5 mg Alu/Alu blisterverpakking:	BE435346
16 mg/12,5 mg HDPE fles :	BE390957

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/04/2011

Datum van laatste verlenging: 11/01/2018

10. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

03/2025