

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-Candesartan Sandoz 32 mg/12,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 156 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Lichtbruine, gespikkelde, langwerpige, biconvexe tablet met '32' aan één kant gegraveerd en een breukstreep aan beide kanten.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Co-Candesartan Sandoz is geïndiceerd voor de:

- Behandeling van primaire hypertensie bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk niet optimaal onder controle is met candesartan cilexetil of hydrochloorthiazide in monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering van Co-Candesartan Sandoz is één tablet eenmaal per dag.

Het wordt aanbevolen de dosering aan te passen met de individuele componenten (candesartan cilexetil en hydrochloorthiazide). Indien klinisch geschikt, kan een directe overschakeling van monotherapie op Co-Candesartan Sandoz worden overwogen. Bij overschakeling van hydrochloorthiazide in monotherapie wordt aanbevolen om de dosering van candesartan cilexetil geleidelijk te verhogen. Co-Candesartan Sandoz mag worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk niet optimaal onder controle is met candesartan cilexetil of hydrochloorthiazide in monotherapie of Co-Candesartan Sandoz in lagere doseringen.

Gewoonlijk wordt het antihypertensieve effect grotendeels binnen 4 weken na de start van de behandeling bereikt.

Speciale populaties

Ouderen

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij oudere patiënten.

Depletie van het intravasculaire volume

Bij patiënten die een risico lopen op hypotensie, zoals patiënten met een mogelijke volumedepletie, wordt aanbevolen de dosering van candesartan cilexetil geleidelijk te verhogen (bij die patiënten kan een startdosering van candesartan cilexetil van 4 mg worden overwogen).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 80 ml/min/1,73 m² lichaamsoppervlakte (LO)) wordt een titratie van de dosering aanbevolen. Co-Candesartan Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m² LO) (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Een titratie van de dosering van candesartancilexetil wordt aanbevolen bij patiënten met een lichte tot matige chronische leverziekte.

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Co-Candesartan Sandoz 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 van sulfonamiden afgeleide werkzame stoffen. Hydrochloorthiazide is een van sulfonamiden afgeleide werkzame stof.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m² LO).
- Ernstige leverinsufficiëntie en/of cholestase.
- Refractaire hypokaliëmie en hypercalciëmie.
- Jicht.
- Concomiterend gebruik van Co-Candesartan Sandoz met geneesmiddelen die aliskiren bevatten, is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min./1,73 m² LO) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Er zijn aanwijzingen dat het concomitante gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren het risico verhoogt op hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut

nierfalen). Dubbele blokkade van het RAAS door het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren wordt bijgevolg niet aangeraden (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Wanneer een behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet dit uitsluitend gebeuren onder het toezicht van een specialist met frequente en nauwgezette controle van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

Nierinsufficiëntie

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

Niertransplantatie

Er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van Co-Candesartan Sandoz door patiënten met een recente niertransplantatie.

Stenose van de nierarterie

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

Depletie van het intravasculaire volume

Bij patiënten met een intravasculaire volume- en/of natriumdepletie kan symptomatische hypotensie optreden zoals wordt beschreven met andere geneesmiddelen die inwerken op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Daarom wordt het gebruik van Co-Candesartan Sandoz niet aanbevolen tenzij die conditie werd gecorrigeerd.

Anesthesie en chirurgie

Hypotensie kan optreden tijdens anesthesie en operaties bij patiënten die met AIIRA's worden behandeld door blokkade van het renine-angiotensinesysteem. Heel zelden kan de hypotensie zo ernstig zijn dat het gerechtvaardigd is om intraveneus vocht en/of vasopressoren toe te dienen.

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van thiaziden bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leverziekte, aangezien lichte afwijkingen van de vocht- en elektrolytenhuishouding een hepatisch coma kunnen bespoedigen. Er is geen klinische ervaring met Co-Candesartan Sandoz bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Aorta- en mitralisklepstenose (obstructieve hypertrofische cardiomyopathie)

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

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met een primair hyperaldosteronisme zullen doorgaans niet reageren op antihypertensiva die werken via remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Daarom wordt het gebruik van Co-Candesartan Sandoz niet aanbevolen in die populatie.

Elektrolytenstoornis

Een periodieke bepaling van serumelektrolyten moet worden uitgevoerd op geschikte tijdstippen. Thiaziden, met inbegrip van hydrochloorthiazide, kunnen een verstoring van de vocht- en

elektrolytenhuishouding veroorzaken (hypercalciëmie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypomagnesiëmie en hypochloremische alkalose).

Thiazidediuretica kunnen de urinaire calciumexcretie verlagen en kunnen intermitterende en licht verhoogde serumcalciumconcentraties veroorzaken. Een uitgesproken hypercalciëmie kan een teken van een verborgen hyperparathyreoïdie zijn. Thiaziden moeten worden stopgezet voor uitvoering van schildklierfunctietests.

Hydrochloorthiazide verhoogt de urinaire kaliumexcretie in verhouding tot de dosering, wat kan resulteren in hypokaliëmie. Dat effect van hydrochloorthiazide blijkt minder duidelijk te zijn bij combinatie met candesartan cilexetil. Het risico op hypokaliëmie kan toenemen bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die een sterke diurese vertonen, bij patiënten met een ontoereikende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met corticosteroiden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH).

Een behandeling met candesartan cilexetil kan hyperkaliëmie veroorzaken, vooral in geval van hartfalen en/of nierinsufficiëntie. Gelijktijdig gebruik van Co-Candesartan Sandoz en ACE-remmers, aliskiren, kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen of andere geneesmiddelen die het serumkaliumgehalte kunnen verhogen (bijv. natriumheparine, co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol), kan leiden tot een stijging van het serumkalium. Het kalium moet worden gemonitord indien geïndiceerd.

Thiaziden verhogen de excretie van magnesium in de urine, wat kan leiden tot hypomagnesiëmie.

Metabole en endocriene effecten

Een behandeling met een thiazidediureticum kan de glucosetolerantie verstoren. Een aanpassing van de antidiabetica met inbegrip van insuline kan vereist zijn. Een latente diabetes mellitus kan manifest worden tijdens behandeling met thiaziden. Een behandeling met thiazidediuretica kan de cholesterol- en triglyceridenspiegels verhogen. Met de hoeveelheden die in Co-Candesartan Sandoz zitten, werden slechts minimale effecten waargenomen. Thiazidediuretica kunnen de serumurinezuurconcentratie verhogen en kunnen bij gevoelige patiënten jicht uitlokken.

Fotosensitiviteit

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

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).

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. Symptomen zijn onder andere het acute optreden van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn; deze symptomen doen zich meestal voor binnen uren tot weken na het instellen van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut kamerhoekblok-glaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van hydrochloorthiazide. Onmiddellijke medische of chirurgische behandelingen kunnen worden overwogen als de intraoculaire druk niet onder controle blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut kamerhoekblok-glaucoom kunnen onder meer een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie zijn.

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.

Algemeen

Bij patiënten van wie de vaattonus en nierfunctie hoofdzakelijk afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (zoals patiënten met ernstig congestief hartfalen of een onderliggende nieraandoening, met inbegrip van stenose van de nierarterie), ging een behandeling met geneesmiddelen die dat systeem beïnvloeden, zoals AIIRA's, gepaard met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, zelden, acuut nierfalen. Zoals met alle antihypertensiva kan een te sterke daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemisch hartlijden of atherosclerotisch cerebrovasculair lijden resulteren in een myocardinfarct of CVA.

Overgevoeligheidsreacties op hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma, maar de kans is hoger bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis.

Een exacerbatie of activering van systemische lupus erythematosus werd gerapporteerd bij gebruik van thiazidediuretica.

Het bloeddrukverlagende effect van Co-Candesartan Sandoz kan worden versterkt door andere antihypertensiva.

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 Sandoz 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.

Speciale waarschuwingen met betrekking tot hulpstoffen

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

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

Zwangerschap

Angiotensine II-receptorantagonisten 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 alternatieve bloeddrukverlagende behandeling met een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden gestart indien nodig (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Het gebruik van Co-Candesartan Sandoz kan een positieve uitkomst geven bij dopingcontroles door het hydrochloorthiazide.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Stoffen die in klinische farmacokinetische studies werden onderzocht zijn onder andere warfarine, digoxine, orale contraceptiva (zoals ethinyloestradiol/ levonorgestrel), glibenclamide en nifedipine. Er werden geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen in die studies.

Het kaliumverlagende effect van hydrochloorthiazide zal allicht worden gepotentieerd door andere geneesmiddelen die kaliumverlies en hypokaliëmie veroorzaken (bijv. andere kaliuretische diuretica, laxemiddelen, amfotericine, carbenoxolon, natriumpenicilline G, salicylzuurderivaten, steroïden, ACTH).

Gelijktijdig gebruik van Co-Candesartan Sandoz en kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen of andere geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel kunnen verhogen (bijv. natriumheparine, co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol), kunnen leiden tot een stijging van het serumkalium. Het kalium moet worden gemonitord indien geïndiceerd (zie rubriek 4.4).

Door diuretica veroorzaakte hypokaliëmie en hypomagnesiëmie predisponeren tot de potentiële cardiotoxische effecten van digitalisglycosiden en antiaritmica. Periodieke monitoring van het serumkalium wordt aanbevolen als Co-Candesartan Sandoz wordt toegediend samen met dergelijke geneesmiddelen of met de volgende geneesmiddelen, die torsades de pointes kunnen veroorzaken:

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

Een reversibele stijging van de serumlithiumspiegels en toxiciteit werden gerapporteerd bij concomitante toediening van lithium en ACE-remmers of hydrochloorthiazide. Een soortgelijk effect is ook gerapporteerd met angiotensine II-receptorantagonisten. Het gebruik van candesartan en hydrochloorthiazide met lithium wordt niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk is, wordt een zorgvuldige monitoring van de serumlithiumspiegels aanbevolen.

Als AIIRA's worden toegediend tegelijk met niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) (d.w.z. selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (> 3 g/d) en niet-selectieve NSAID's), kan het antihypertensieve effect worden afgezwakt.

Net zoals met ACE-remmers, kan concomitant gebruik van AIIIRA's en NSAID's leiden tot een hoger risico op achteruitgang van de nierfunctie met inbegrip van acuut nierfalen en tot een stijging van het serumkalium, vooral bij patiënten die voordien al een verminderde nierfunctie hadden. De combinatie moet met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij bejaarden. De patiënten moeten goed worden gehydrateerd en er moet worden overwogen om de nierfunctie te monitoren na starten van een concomitante behandeling en periodiek daarna.

Het diuretische, natriuretische en bloeddrukverlagende effect van hydrochloorthiazide wordt afgezwakt door NSAID's.

Colestipol en cholestyramine verlagen de absorptie van hydrochloorthiazide.

Het effect van niet-depolariserende spierontspanners (bijv. tubocurarine) kan gepotentieerd worden door hydrochloorthiazide.

Thiazidediuretica kunnen de serumcalciumspiegel verhogen door een verminderde excretie. Als er calciumsupplementen of vitamine D moeten worden voorgeschreven, moeten de serumcalciumspiegels worden gecontroleerd en moet de dosering dienovereenkomstig worden aangepast.

Het hyperglykemische effect van bètablokkers en diazoxide kan worden versterkt door thiaziden.

Anticholinergica (bijv. atropine, biperiden) kunnen de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica verhogen door de gastro-intestinale motiliteit en de snelheid van maaglediging te verlagen.

Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen van amantadine verhogen.

Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische geneesmiddelen (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verminderen en hun beenmergonderdrukkende effecten potentiëren.

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

Een behandeling met thiazidediuretica kan de glucosetolerantie verstoren. Een aanpassing van antidiabetica met inbegrip van insuline kan noodzakelijk zijn. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van metformine gezien het risico op melkzuuracidose als gevolg van mogelijk functioneel nierfalen door hydrochloorthiazide.

Hydrochloorthiazide kan de arteriële respons op pressoramines (bijv. adrenaline) verlagen, maar niet genoeg om een pressoreffect uit te sluiten.

Hydrochloorthiazide kan het risico op acute nierinsufficiëntie verhogen, vooral na toediening van hoge doses jodiumhoudende contraststoffen.

Concomitante behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en complicaties van het type jicht verhogen.

Gelijktijdige toediening van baclofen, amifostine, tricyclische antidepressiva of neuroleptica kan leiden tot een toename van het bloeddrukverlagende effect en kan hypotensie veroorzaken.

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-receptorblokkers of aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals

hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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 het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

De epidemiologische bewijzen betreffende het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap geven geen uitsluitel. Een kleine toename van het risico kan evenwel niet worden uitgesloten. Er zijn geen gecontroleerde epidemiologische gegevens over het risico met AIIRA's, maar er zou een soortgelijk risico kunnen zijn met deze klasse van geneesmiddelen. Tenzij een verdere behandeling met AIIRA's essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op een alternatieve bloeddrukverlagende behandeling met een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Blootstelling aan een behandeling met AIIRA's tijdens het tweede en het derde trimester veroorzaakt humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere ossificatie van de schedelbeenderen) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3). In geval van blootstelling aan AIIRA's vanaf het tweede trimester van de zwangerschap wordt een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Zuigelingen van moeders die AIIRA's hebben ingenomen, moeten nauwlettend worden gevolgd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide:

Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester. Dierstudies zijn onvoldoende.

Hydrochloorthiazide gaat door de placenta. Op grond van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en het derde trimester de foetoplacentaire perfusie in het gedrang brengen en foetale en neonatale effecten hebben zoals icterus, stoornissen van de elektrolytenhuishouding en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt bij zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie gezien het risico van een daling van het plasmavolume en placentaire hypoperfusie zonder gunstig effect op het verloop van de ziekte.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt bij essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen behalve in zeldzame situaties als er geen andere behandeling kan worden gebruikt.

Borstvoeding

Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's):

Aangezien er geen informatie is over het gebruik van Co-Candesartan Sandoz tijdens de periode van borstvoeding, wordt Co-Candesartan Sandoz niet aanbevolen en is een andere behandeling waarvan het veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding bewezen is, te verkiezen, vooral bij het zogen van een pasgeborene of premature zuigeling.

Hydrochloorthiazide:

Hydrochloorthiazide wordt bij de mens in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in hoge doses die een intense diurese veroorzaken, kunnen de melkproductie remmen. Het gebruik van Co-Candesartan Sandoz tijdens de periode van borstvoeding wordt niet aanbevolen.

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

Er werd geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Bij het rijden met een voertuig of het bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat duizeligheid of vermoeidheid af en toe kunnen optreden tijdens behandeling met Co-Candesartan Sandoz.

4.8 Bijwerkingen

In gecontroleerde klinische studies met candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide waren bijwerkingen licht en van voorbijgaande aard. Stopzetting van de behandeling wegens bijwerkingen was vergelijkbaar met candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide (2,3-3,3%) en placebo (2,7-4,3%).

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

De onderstaande tabel toont de bijwerkingen met candesartan cilexetil die werden waargenomen in klinische studies en de postmarketingervaring. In een gepoolde analyse van de gegevens uit klinische studies over hypertensieve patiënten werden bijwerkingen met candesartan cilexetil gedefinieerd op basis van een incidentie van bijwerkingen met candesartan cilexetil die minstens 1% hoger was dan de incidentie die werd vastgesteld met placebo.

De volgende frequenties worden gebruikt in de tabellen in rubriek 4.8: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Luchtweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeër zelden	Leukopenie, neutropenie en agranulocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeër zelden	Hyperkaliëmie, hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid/vertigo, hoofdpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeër zelden	Hoest
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeër zelden	Nausea, intestinaal angio-oedeem
	Niet bekend	Diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeër zelden	Verhoogde leverenzymen, gestoorde leverfunctie of hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeër zelden	Angio-oedeem, rash, urticaria, jeuk
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeër zelden	Rugpijn, artralgie, myalgie
Nier- en	Zeër zelden	Nierinsufficiëntie met inbegrip van nierfalen bij

urinewegaandoeningen		gevoelige patiënten (zie rubriek 4.4)
----------------------	--	---------------------------------------

De onderstaande tabel toont bijwerkingen van hydrochloorthiazide in monotherapie, gewoonlijk in een dosering van 25 mg of hoger.

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Leukopenie, neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie, aplastische anemie, beenmergdepressie, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperglykemie, hyperurikemie, elektrolytenstoornissen (zoals hyponatriëmie en hypokaliëmie)
Psychische stoornissen	Zelden	Slaapstoornissen, depressie, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	IJlhoofdigheid, duizeligheid
	Zelden	Paresthesie
Oogaandoeningen	Zelden	Tijdelijk wazig zicht
	Niet bekend	Choroïdale effusie, acute myopie, geslotenhoekglaucoom
Hartaandoeningen	Zelden	Hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	Soms	Orthostatische hypotensie
	Zelden	Necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Zelden	Respiratoire distress (met inbegrip van pneumonitis en longoedeem)
	Zeer zelden	'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Anorexie, verlies van eetlust, maagirritatie, diarree, constipatie
	Zelden	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Icterus (intrahepatische cholestatische icterus)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Rash, urticaria, fotosensibilisatiereacties
	Zelden	Toxische epidermale necrolyse
	Niet bekend	Systemische lupus erythematoses, cutane lupus erythematoses
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden	Spierspasme
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)*
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Glucosurie
	Zelden	Nierdisfunctie en interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Zwakte
	Zelden	Koorts
Onderzoeken	Vaak	Stijging van cholesterol en triglyceriden
	Zelden	Stijging van het serumureum en -creatinine

* 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 het 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 is het belangrijkste symptoom van een overdosis met candesartan cilexetil waarschijnlijk symptomatische hypotensie en duizeligheid. In meldingen van individuele casussen van een overdosis (tot 672 mg candesartan cilexetil) herstelden de patiënten zonder complicaties.

Het belangrijkste gevolg van een overdosis van hydrochloorthiazide is een acuut verlies van vocht en elektrolyten. Ook kunnen symptomen worden waargenomen zoals duizeligheid, hypotensie, dorst, tachycardie, ventriculaire ritmestoornissen, sedatie/bewustzijnsstoornissen en spierkrampen.

Behandeling

Er is geen specifieke informatie over de behandeling van overdosering met Co-Candesartan Sandoz. De volgende maatregelen worden echter aanbevolen in geval van een overdosering.

Indien geïndiceerd, kan opwekken van braken of een maagspoeling worden overwogen.

Als symptomatische hypotensie zou optreden, moet een symptomatische behandeling worden ingesteld en moeten de vitale tekens worden gecontroleerd. De patiënt moet op de rug worden gelegd met de benen omhoog. Als dat niet volstaat, moet het plasmavolume worden verhoogd met een infuus met isotone natriumchloride. De serumelektrolyten en de zuurtegraad moeten worden gecontroleerd en zo nodig, gecorrigeerd. Sympathicomimetische geneesmiddelen kunnen worden toegediend als de bovenvermelde maatregelen niet volstaan.

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-receptorantagonisten en diuretica, ATC-code : C09DA06

Werkingsmechanisme

Angiotensine II is het primaire vasoactieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en speelt een rol in de pathofysiologie van hypertensie en andere cardiovasculaire stoornissen. Het speelt ook een rol bij de pathogenese van orgaanhypertrofie en eindorgaanaantasting. De belangrijkste fysiologische effecten van angiotensine II, zoals vasoconstrictie, aldosteronstimulatie, regulering van de zout- en waterhomeostase en stimulatie van de celgroei, worden gemedieerd via de type 1 (AT₁)-receptor.

Farmacodynamische effecten

Candesartan cilexetil is een prodrug, die snel wordt omgezet in de werkzame stof, candesartan, door hydrolyse van het ester tijdens absorptie in het maag-darmkanaal. Candesartan is een AIIIRA, selectief

voor AT₁-receptoren, met sterke binding aan en langzame dissociatie van de receptor. Het heeft geen agonistische activiteit.

Candesartan heeft geen invloed op het ACE of andere enzymsystemen die gewoonlijk worden aangesproken bij gebruik van ACE-remmers. Aangezien angiotensine II-receptorantagonisten geen effect hebben op de afbraak van kinines of het metabolisme van andere substanties zoals substance P, zullen zij waarschijnlijk geen hoest veroorzaken. In gecontroleerde klinische studies waarin candesartan cilexetil werd vergeleken met ACE-remmers, was de incidentie van hoesten lager bij de patiënten die candesartan cilexetil kregen. Candesartan bindt niet aan andere hormoonreceptoren of ionenkanalen waarvan bekend is dat ze belangrijk zijn in de cardiovasculaire regulering en blokkeert die ook niet. Het antagonisme van de AT₁-receptoren resulteert in een dosisgebonden stijging van de plasmareninespiegels en de spiegels van angiotensine I en angiotensine II en een daling van de plasma-aldosteronconcentratie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effecten van candesartan cilexetil 8-16 mg (gemiddelde dosis 12 mg) eenmaal per dag op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit werden geëvalueerd in een gerandomiseerde klinische studie met 4.937 bejaarde patiënten (70-89 jaar, 21% 80 jaar of ouder) met lichte tot matige hypertensie die gedurende gemiddeld 3,7 jaar werden gevolgd (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). De patiënten kregen candesartan of placebo met indien nodig de toevoeging van een andere antihypertensieve behandeling. De bloeddruk daalde van 166/90 tot 145/80 mmHg in de candesartangroep en van 167/90 tot 149/82 mmHg in de controlegroep. Er was geen statistisch significant verschil in het primaire eindpunt, belangrijke cardiovasculaire evenementen (cardiovasculaire mortaliteit, een niet-fataal CVA en een niet-fataal myocardinfarct). Er waren 26,7 evenementen per 1.000 patiëntjaren in de candesartangroep versus 30,0 evenementen per 1.000 patiëntjaren in de controlegroep (relatief risico 0,89, 95% BI 0,75 tot 1,06, p = 0,19).

Hydrochloorthiazide remt de actieve reabsorptie van natrium, vooral in de distale niertubuli, en verhoogt de excretie van natrium, chloor en water. De renale excretie van kalium en magnesium stijgt in verhouding tot de dosering, terwijl calcium in sterkere mate wordt gereabsorbeerd. Hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume en het extracellulaire vocht en verlaagt het hartdebiet en de bloeddruk. Tijdens een langetermijnbehandeling draagt een lagere perifere weerstand bij tot de daling van de bloeddruk.

In grote klinische studies is aangetoond dat een langetermijnbehandeling met hydrochloorthiazide het risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit verlaagt.

Candesartan en hydrochloorthiazide hebben additieve antihypertensieve effecten.

Bij patiënten met hypertensie resulteert candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide in een dosisafhankelijke en langdurige daling van de arteriële bloeddruk zonder reflexstijging van de hartfrequentie. Er is geen indicatie van ernstige of overdreven eerstedosishypotensie of een reboundeffect na stopzetting van de behandeling. Na toediening van een enkele dosis candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide begint het antihypertensieve effect doorgaans binnen 2 uur. Met een continue behandeling wordt de daling in de bloeddruk grotendeels binnen vier weken bereikt en die daling houdt aan tijdens een langetermijnbehandeling. Candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide eenmaal per dag geeft een doeltreffende en gelijkmatige bloeddrukdaling over 24 uur met weinig verschil tussen de maximale en de daleffecten in de loop van het toedieningsinterval. In een dubbelblinde, gerandomiseerde studie verlaagde candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide 16 mg/12,5 mg eenmaal per dag de bloeddruk significant meer en controleerde die combinatie 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, vooral hoesten, lager tijdens behandeling met candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide dan tijdens behandeling met combinaties van een ACE-remmer en hydrochloorthiazide.

In twee klinische studies (gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met parallelle groepen) bij respectievelijk 275 en 1.524 gerandomiseerde patiënten resulteerde de combinaties 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 waren die combinaties significant efficiënter dan de respectieve monocomponenten.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie met parallelle groepen bij 1.975 gerandomiseerde patiënten die niet optimaal onder controle waren met candesartan cilexetil 32 mg 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 van 32 mg/12,5 mg en in het totaal daalde de bloeddruk met gemiddeld respectievelijk 16/10 mmHg en 13/9 mmHg.

Candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide heeft een vergelijkbare doeltreffendheid bij patiënten, ongeacht de leeftijd en het geslacht.

Er zijn nog geen gegevens over het gebruik van candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide bij patiënten met nierlijden/nefropathie, een verminderde linkerventrikelfunctie/ congestief hartfalen en na een myocardinfarct.

Twee grootschalige gerandomiseerde, gecontroleerde studies (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephrology in Diabetes)).

ONTARGET werd uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening, of type 2 diabetes mellitus met daarmee gepaard gaande eindorgaanbeschadiging. VA NEPHRON-D werd uitgevoerd bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropathie.

Deze studies hebben geen significant gunstig effect aangetoond op de renale en/of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit. Er werd daarentegen een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierschade en/of hypotensie waargenomen in vergelijking met monotherapie. Gezien hun vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen, zijn de resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen derhalve niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die werd ontworpen om het nut te bestuderen van de toevoeging van aliskiren aan een standaardtherapie met een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorblokker bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en chronische nieraandoening en/of, cardiovasculaire aandoening. De studie werd voortijdig beëindigd als gevolg van een verhoogd risico op nadelige uitkomsten. Er was numeriek een grotere incidentie van cardiovasculair overlijden en beroerte in de groep met aliskiren dan in de groep met placebo, en bijwerkingen en ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en nierdisfunctie) werden vaker gemeld in de groep met aliskiren dan in de groep met placebo.

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 (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van candesartan cilexetil en hydrochloorthiazide heeft geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van het andere geneesmiddel.

Absorptie en distributie

Candesartan cilexetil

Na orale toediening wordt candesartan cilexetil omgezet naar de werkzame stof candesartan. De absolute biologische beschikbaarheid van candesartan is ongeveer 40% na een orale oplossing van candesartan cilexetil. De relatieve biologische beschikbaarheid van de tabletvorm van candesartan cilexetil vergeleken met dezelfde orale oplossing is ongeveer 34% met heel weinig variabiliteit. De gemiddelde piekserumconcentratie (C_{max}) wordt 3-4 uur na de inname van de tablet bereikt. De candesartanserumconcentraties stijgen lineair met stijgende dosissen binnen de grenzen van het therapeutische bereik. Er werden geen geslachtsgerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van candesartan vastgesteld. De oppervlakte onder de serumconcentratie versus tijdcurve (AUC) van candesartan wordt niet significant beïnvloed door voedsel.

Candesartan is sterk gebonden aan plasmaproteïnen (meer dan 99%). Het schijnbare distributievolume van candesartan is 0,1 l/kg.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt snel in het maag-darmkanaal geabsorbeerd en de absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 70%. Gelijktijdige inname van voedsel verhoogt de absorptie met ongeveer 15%. De biologische beschikbaarheid kan dalen bij patiënten met hartfalen en uitgesproken oedeem.

De plasma-eiwitbinding van hydrochloorthiazide bedraagt 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 de gal en slechts in geringe mate via het levermetabolisme (CYP2C9). Volgens de beschikbare interactiestudies is er geen effect op CYP2C9 en CYP3A4. Volgens *in-vitro*gegevens is er *in vivo* geen interactie te verwachten met geneesmiddelen waarvan het metabolisme afhangt van cytochroom P450-iso-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4. De terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van candesartan is ongeveer 9 uur. Er is geen accumulatie na multiële dosissen. De halfwaardetijd van candesartan verandert niet (ongeveer 9 uur) na toediening van candesartan cilexetil in combinatie met hydrochloorthiazide. Er treedt geen verdere accumulatie van candesartan op na herhaalde toediening van de combinatie in vergelijking met een monotherapie.

De totale plasmaklaring van candesartan is ongeveer 0,37 ml/min/kg, met een nierklaring van ongeveer 0,19 ml/min/kg. De eliminatie van candesartan via de nieren gebeurt zowel via glomerulaire filtratie als via actieve tubulaire secretie. Na een orale dosis van ^{14}C -gelabelde candesartan cilexetil wordt ongeveer

26% van de dosis in de urine uitgescheiden als candesartan en 7% als inactieve metaboliet terwijl ongeveer 56% van de dosis als candesartan en 10% als inactieve metaboliet in de feces wordt teruggevonden.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd en wordt bijna volledig als onveranderd actief bestanddeel uitgescheiden door glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie. De terminale $t_{1/2}$ van hydrochloorthiazide is ongeveer 8 uur. Ongeveer 70% van een orale dosis wordt binnen 48 uur in de urine geëlimineerd. De halfwaardetijd van hydrochloorthiazide verandert niet (ongeveer 8 uur) na toediening van hydrochloorthiazide in combinatie met candesartan cilexetil. Er treedt geen verdere accumulatie van hydrochloorthiazide op na herhaalde toediening van de combinatie in vergelijking met een monotherapie.

Speciale patiëntengroepen

Candesartan cilexetil

Bij oudere patiënten (ouder dan 65 jaar) zijn de C_{max} en AUC van candesartan toegenomen met respectievelijk ongeveer 50% en 80% in vergelijking met jonge proefpersonen. De bloeddrukrespons en de incidentie van bijwerkingen zijn na een bepaalde dosis van candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide echter vergelijkbaar bij jonge en bejaarde patiënten (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie namen de C_{max} en AUC tijdens herhaalde dosering toe met respectievelijk ongeveer 50% en 70%, maar de terminale $t_{1/2}$ was niet veranderd in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. De overeenstemmende veranderingen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie waren respectievelijk ongeveer 50% en 110%. De terminale $t_{1/2}$ van candesartan was ongeveer verdubbeld bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek bij hemodialysepatiënten was vergelijkbaar met die bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie.

In twee studies waarin patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie waren opgenomen, was er een stijging van de gemiddelde AUC van candesartan met ongeveer 20% in één studie en 80% in de andere (zie rubriek 4.2). Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Hydrochloorthiazide

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er waren geen nieuwe kwalitatieve gegevens over de toxiciteit bij gebruik van de combinatie in vergelijking met wat wordt gezien met elke component apart. In preklinische veiligheidsstudies had candesartan zelf in hoge dosissen een effect op de nieren en op de rodebloedcelparameters bij muizen, ratten, honden en apen. Candesartan verminderde de rodebloedcelparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet). Effecten op de nieren (zoals regeneratie, dilatatie en basofilie in tubuli; verhoogde plasmaconcentraties van ureum en creatinine) werden veroorzaakt door candesartan, mogelijk als gevolg van het bloeddrukverlagende effect, leidende tot afwijkingen van de nierdoorbloeding. Toevoeging van hydrochloorthiazide potentieert de nefrotoxiciteit van candesartan. Voorts induceerde candesartan hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen. Die veranderingen werden toegeschreven aan de farmacologische werking van candesartan en zijn klinisch weinig relevant.

Er werd foetotoxiciteit vastgesteld in de late zwangerschap met candesartan. Toevoeging van hydrochloorthiazide had geen significant effect op de uitkomst van de studies van de foetale ontwikkeling bij ratten, muizen en konijnen (zie rubriek 4.6).

Candesartan en hydrochloorthiazide vertonen genotoxische activiteit in zeer hoge concentraties/doses. Gegevens van *in-vitro*- en *in-vivo* genotoxiciteitsonderzoeken wijzen erop dat candesartan waarschijnlijk geen mutagene of clastogene activiteit uitoefent in omstandigheden van klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Geel ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)
Zwart ijzeroxide (E 172)
(Mais-)zetmeel
Povidon K30
Carrageenan (E 407)
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de fles:
3 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/Alu-blisterverpakking met droogmiddel: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60 90, 98, 100 of 300 tabletten.

HDPE-fles met PP-dop met droogmiddel: 56 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

Blisterverpakking: BE434183
Fles: BE434192

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 2013
Datum van laatste verlenging: 22 juni 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 01/2025
Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2025