

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-Candesartan Sandoz 8 mg/12,5 mg tabletten

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

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 79,9 mg lactose (als lactosemonohydraat).

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

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 72,1 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

*8 mg/12,5 mg tablet:*

Witte, ovale biconvexe tablet, met een breukstreep aan beide zijden.

*16 mg/12,5 mg tablet:*

Abrikooskleurige, gespikkelde ovale biconvexe tablet, met een breukstreep aan beide zijden.

De breukstreep dient enkel om het breken te vergemakkelijken zodat de tablet gemakkelijk kan doorgeslikt worden en dient niet om 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 naar Co-

Candesartan Sandoz worden overwogen. Een titratie van de dosering van candesartan cilexetil wordt aanbevolen bij overschakeling van hydrochloorthiazide in monotherapie. Co-Candesartan Sandoz kan 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.

##### *Intravasculaire volumedepletie*

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

##### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte) wordt een titratie van de dosering aanbevolen. Co-Candesartan Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte) (zie rubriek 4.3).

##### *Leverinsufficiëntie*

Een titratie van de dosering van candesartan cilexetil 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 doeltreffendheid van Co-Candesartan Sandoz bij kinderen en adolescenten vanaf de geboorte tot de leeftijd van 18 jaar zijn niet aangetoond. 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 sulfonamide afgeleide werkzame stoffen. Hydrochloorthiazide is een van sulfonamide 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 m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte).
- 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 m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte) (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.

##### *Intravasculaire volumedepletie*

Bij patiënten met intravasculaire volume- en/of natriumdepletie kan symptomatische hypotensie optreden, zoals beschreven bij andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden. Daarom wordt het gebruik van Co-Candesartan Sandoz niet aanbevolen totdat deze conditie verbeterd is.

##### *Anesthesie en chirurgie*

Tijdens anesthesie en chirurgie bij patiënten die worden behandeld met AIIRA's kan hypotensie optreden wegens blokkade van het renine-angiotensinesysteem.

In zeer zeldzame gevallen kan de hypotensie zo ernstig zijn dat het gebruik van intraveneuze vloeistoffen en/of vasopressoren nodig is.

##### *Leverinsufficiëntie*

Bij het geven van thiaziden aan patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leverziekte moet de nodige voorzichtigheid in acht genomen worden, aangezien kleine veranderingen in vloeistof- en elektrolytenbalans een hepatische coma kunnen veroorzaken. Er is geen klinische ervaring met Co-Candesartan Sandoz bij patiënten met leverinsufficiëntie.

##### *Aorta- en mitraalklepstenose (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 primair hyperaldosteronisme zullen in het algemeen niet reageren op antihypertensiva die werken via remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Daarom wordt het gebruik van Co-Candesartan Sandoz niet aanbevolen.

#### *Elektrolytenimbals*

Zoals bij elke patiënt die een behandeling met diuretica krijgt, moeten de serumelektrolyten op regelmatige tijdstippen gecontroleerd worden. Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen een volume- of elektrolytenimbals veroorzaken (hypercalciëmie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypomagnesiëmie en hypochloremische alkalose).

Thiaziden kunnen de uitscheiding van calcium via de urine verminderen en intermitterende en licht toegenomen calciumconcentraties veroorzaken. Forse hypercalciëmie kan een signaal zijn van een verborgen hyperparathyreoïdie. De behandeling met thiaziden moet gestopt worden voordat de parathyroïdale functie wordt getest.

Hydrochloorthiazide verhoogt dosis-afhankelijk de uitscheiding van kalium in de urine wat kan leiden tot hypokaliëmie. Dit effect van hydrochloorthiazide lijkt minder van belang wanneer het wordt gecombineerd met candesartan cilexetil. Het risico op hypokaliëmie kan verhoogd zijn bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een sterke diurese, bij patiënten met onvoldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met corticosteroiden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH).

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

Het is aangetoond dat thiaziden de renale uitscheiding van magnesium verhogen, wat kan resulteren in hypomagnesiëmie.

#### *Metabole en endocriene effecten*

Behandeling met een thiazidediureticum kan de glucosetolerantie verstoren. Aanpassing van de dosering van 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 doses die in Co-Candesartan Sandoz zitten, werden slechts minimale effecten waargenomen. Thiazidediuretica verhogen de serumurinezuurconcentratie en kunnen jicht veroorzaken bij daarvoor gevoelige patienten.

#### *Fotosensitiviteit*

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

#### *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 kamerhoekblok-glaucoom*

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.

#### *Algemene waarschuwingen*

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, waaronder AIIRA's, gepaard met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, zelden, acuut nierfalen. Zoals bij alle antihypertensiva kan een overmatige bloeddrukdaling bij patiënten met ischemische cardiopathie of ischemische cerebrovasculaire ziekte leiden tot een myocardinfarct of beroerte.

Bij patiënten met of zonder een voorgeschiedenis van allergie of astma kunnen overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide optreden, maar dit is waarschijnlijker bij patiënten met een voorgeschiedenis. Exacerbatie of activering van systemische lupus erythematoses werd gemeld bij het gebruik van thiazidediuretica.

Het bloeddrukverlagende effect van Co-Candesartan Sandoz kan worden verhoogd 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 vastgesteld, 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 positieve resultaten leveren bij dopingcontroles vanwege hydrochloorthiazide.

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

Verbindingen die werden onderzocht in klinische farmacokinetische studies, zijn warfarine, digoxine, orale anticonceptiva (ethinyloestradiol/levonorgestrel), glibenclamide en nifedipine. Er werden geen klinisch significante farmacokinetische interacties vastgesteld in die studies.

Het kaliumverlagende effect van hydrochloorthiazide zal allicht worden gepotentieerd door andere geneesmiddelen die gepaard gaan met kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. andere kaliuretische diuretica, laxeer middelen, amfotericine, carbenoxolon, natriumpenicilline G, salicylzuurderivaten, steroïden, ACTH).

Concomitant gebruik van Co-Candesartan Sandoz en kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen of andere geneesmiddelen die het serumkaliumgehalte kunnen verhogen (bv. 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 predisponert tot de potentiële cardiotoxische effecten van digitalisglycosiden en antiaritmica. Periodieke monitoring van het serumkalium wordt aanbevolen als Co-Candesartan Sandoz samen wordt toegediend met dergelijke geneesmiddelen en 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)

Er zijn gevallen gerapporteerd van reversibele stijging van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit tijdens concomitante toediening van lithium en remmers van het angiotensineconverterende enzym (ACE) of hydrochloorthiazide. Een soortgelijk effect werd ook gerapporteerd met AIIRA's. Het gebruik van

candesartan en hydrochloorthiazide in combinatie met lithium wordt niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk is, wordt een zorgvuldige monitoring van de serumlithiumspiegels aanbevolen.

Als AIIRA's samen worden toegediend 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 AIIRA's en NSAID's leiden tot een hoger risico op achteruitgang van de nierfunctie, met inbegrip van acute nierinsufficiëntie 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 afgestompt door NSAID's.

De absorptie van hydrochloorthiazide wordt verlaagd door colestipol of cholestyramine.

Het effect van niet-depolariserende myorelaxantia (bv. tubocurarine) kan worden gepotentieerd door hydrochloorthiazide.

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

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

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

Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen van amantadine verhogen.

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

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

Een behandeling met thiazidediuretica kan de glucosetolerantie verstoren. Een aanpassing van de dosering van antidiabetica met inbegrip van insuline kan vereist zijn. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van metformine gezien het risico op melkzuuracidose als gevolg van mogelijke functionele nierinsufficiëntie door hydrochloorthiazide.

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

Hydrochloorthiazide kan het risico op acute nierinsufficiëntie verhogen, vooral met hoge doses van jodiumhoudende contraststof.

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

Concomitante behandeling met baclofen, amifostine, tricyclische antidepressiva of neuroleptica kan het antihypertensieve effect versterken 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).

Er zijn geen eenduidige epidemiologische aanwijzingen ten aanzien van het teratogene risico na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. 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. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met AIIRA's onmiddellijk te worden gestopt en indien nodig moet een alternatieve therapie 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 (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3). Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine-II-antagonisten heeft gebruikt, moeten nauwkeurig gecontroleerd worden op hypotensie (zie ook rubriek 4.3 en 4.4).

###### *Hydrochloorthiazide:*

Er is weinig ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester. Er zijn onvoldoende experimentele onderzoeken bij dieren.

Hydrochloorthiazide gaat door de placenta. Op basis van het farmacologische mechanisme van de werking van hydrochloorthiazide kan het gebruik tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentale perfusie compromitteren en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden bij zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op verminderd plasmavolume en placentale hypoperfusie, zonder gunstig effect op de ziekte.

Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden bij essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in uitzonderlijke situaties waar geen andere behandeling kon aangewend worden.

##### Borstvoeding

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

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Co-Candesartan Sandoz tijdens de borstvoeding, wordt het gebruik van Co-Candesartan Sandoz niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de borstvoeding de voorkeur, vooral wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of prematuren.

#### *Hydrochloorthiazide:*

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

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

Er zijn geen gegevens bekend over de invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet er rekening gehouden worden met het feit dat duizeligheid of moeheid occasioneel kunnen voorkomen tijdens de behandeling met Co-Candesartan Sandoz.

### **4.8 Bijwerkingen**

In gecontroleerde klinische studies met candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide waren de 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 de bijwerkingen die eerder waren 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 frequenties die in de tabellen in rubriek 4.8 worden gebruikt, zijn: 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 ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
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	Hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer zelden	Misselijkheid, intestinaal angio-oedeem
	Niet bekend	Diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Verhoogde leverenzymen, abnormale leverfunctie of hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Angio-oedeem, uitslag, netelroos, pruritus

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer zelden	Rugpijn, artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Nierinsufficiëntie, inclusief nierfalen bij patiënten die hiervoor vatbaar zijn (zie rubriek 4.4).

De onderstaande tabel toont bijwerkingen met hydrochloorthiazide in monotherapie, gewoonlijk met doseringen 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, elektrolytenimbals (inclusief hyponatriëmie en hypokaliëmie)
Psychische stoornissen	Zelden	Slaapstoornissen, depressie, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Licht gevoel in het hoofd, vertigo
	Zelden	Paresthesia
Oogaandoeningen	Zelden	Wazig zien van voorbijgaande aard
	Niet bekend	Choroïdale effusie, acute myopie, acuut geslotenhoekglaucoom
Hartaandoeningen	Zelden	Hartritestoornissen
Bloedvataandoeningen	Soms	Orthostatische hypotensie
	Zelden	Necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Ademhalingsmoeilijkheden (inclusief pneumonitis en longoedeem)
	Zeer zelden	'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms	Anorexie, verlies van eetlust, maagirritatie, diarree, constipatie
	Zelden	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Geelzucht (intrahepatische cholestatische icterus)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Uitslag, netelroos, fotosensibiliteit
	Zelden	Toxische epidermale necrolyse
	Niet bekend	Systemische lupus erythematodes, cutane lupus erythematodes
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	Nierdysfunctie en interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Zwakte
	Zelden	Koorts
Onderzoeken	Vaak	Verhogingen in cholesterol en triglyceriden
	Zelden	Verhogingen in BUN 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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen*

Op basis van farmacologische overwegingen zullen symptomatische hypotensie en duizeligheid de meest waarschijnlijke symptomen van overdosering met candesartan cilexetil zijn. In individuele gevallen van overdosering (tot 672 mg candesartan cilexetil) herstelde de patiënt zonder gevolgen.

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

### *Behandeling*

Er is geen specifieke informatie over de behandeling van overdosering met Co-Candesartan Sandoz. In geval van overdosering worden evenwel de volgende maatregelen aanbevolen.

Het opwekken van braken of een maagspoeling moeten overwogen worden, indien nodig. Als symptomatische hypotensie optreedt, moet een symptomatische behandeling worden ingesteld en moeten de vitale parameters worden gecontroleerd. De patiënt moet in rugligging worden gelegd met de benen omhoog. Als dit niet voldoende is, moet het plasmavolume worden verhoogd door infusie van bv. een isotone natriumchloride. De serumelektrolyten en de zuurbalans moeten gecontroleerd en gecorrigeerd worden, indien nodig. Sympathomimetische geneesmiddelen kunnen worden toegediend als de bovenvermelde maatregelen niet volstaan.

Candesartan kan niet verwijderd worden 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 en diuretica, ATC-code: C09DA06

#### Werkingsmechanisme

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

### Farmacodynamische effecten

Candesartan cilexetil is een prodrug die tijdens absorptie vanuit het maagdarmkanaal snel wordt omgezet in actief candesartan via esterhydrolyse. Candesartan is een angiotensine-II-antagonist, selectief voor AT1-receptoren, met een sterke binding aan en een langzame dissociatie van de receptor. Het heeft geen agonistische activiteit.

Candesartan heeft geen invloed op de werking van ACE of andere enzymen die normaal betrokken zijn bij het gebruik van ACE-remmers. Aangezien er geen effect is op de afbraak van kinines, of op het metabolisme van andere stoffen, zoals de P-substantie, is een verband tussen angiotensine-II-antagonisten en hoest niet waarschijnlijk. In gecontroleerde klinische onderzoeken waar candesartan cilexetil vergeleken werd met ACE-remmers, was de incidentie van hoest lager bij patiënten die candesartan cilexetil kregen. Candesartan bindt niet aan andere hormoonreceptoren of ionkanalen die belangrijk zijn bij de cardiovasculaire regulatie en het blokkeert deze ook niet. Het antagonisme van de AT1-receptoren leidt tot een dosisafhankelijke verhoging van de plasmarenine-, angiotensine I en angiotensine II spiegels, en tot een afname van de aldosteronconcentratie in het plasma.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effecten van candesartan cilexetil 8-16 mg (gemiddelde dosis 12 mg) eenmaal daags op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zijn beoordeeld in een gerandomiseerd klinisch onderzoek met 4.937 oudere patiënten (tussen 70 en 89 jaar; 21% was 80 jaar of ouder) met lichte tot matige hypertensie, die gemiddeld 3,7 jaar gevolgd werden (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). De patiënten kregen candesartan cilexetil of placebo samen met een andere behandeling met antihypertensiva, waar nodig. De bloeddruk nam af van 166/90 tot 145/80 mm Hg in de groep die candesartan kreeg, en van 167/90 tot 149/82 mm Hg in de controlegroep. Er was geen statistisch significant verschil in het primaire eindpunt, ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fatale beroerte en niet-fataal myocardinfarct). In de candesartangroep waren er 26,7 gebeurtenissen per 1000 patiëntjaren tegenover 30,0 gebeurtenissen per 1000 patiëntjaren in de controlegroep (relatief risico 0,89, 95% CI 0,75 tot 1,06, p=0,19).

Hydrochloorthiazide inhibeert de actieve re-absorptie van natrium, voornamelijk via de distale niertubuli en het bevordert de uitscheiding van natrium, chloride en water. De renale uitscheiding van kalium en magnesium neemt dosisafhankelijk toe, terwijl calcium meer wordt teruggeresorbeerd. Hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume en het extracellulaire vocht en verlaagt de cardiale output en de bloeddruk. Bij langetermijnbehandeling draagt de verminderde perifere weerstand bij tot de bloeddrukverlaging.

Grootschalige klinische onderzoeken hebben aangetoond dat bij langetermijnbehandeling met hydrochloorthiazide het risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit wordt verkleind.

Candesartan en hydrochloorthiazide hebben een additief antihypertensief effect.

Bij patiënten met hypertensie resulteert candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide in een dosisafhankelijke en langdurige daling van de arteriële bloeddruk zonder reflextoename van de hartfrequentie. Na het stopzetten van de behandeling is er geen aanwijzing van een ernstige of overdreven first-dose hypotensie of een *rebound*-effect. Na eenmalige toediening candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide begint het antihypertensieve effect gewoonlijk binnen 2 uur. Bij een onderhoudsbehandeling wordt het grootste deel van het bloeddrukverlagende effect binnen vier weken bereikt en gehandhaafd bij langetermijnbehandeling. Candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide eenmaal daags geeft effectieve en gelijkmatige bloeddrukverlaging over 24 uur met minimale piek-dalverschillen gedurende het doseringsinterval. In een dubbelblinde, gerandomiseerde studie verlaagde candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide 16 mg/12,5 mg eenmaal per dag de bloeddruk significant meer en bracht die

combinatie significant meer patiënten onder controle dan de combinatie losartan/hydrochloorthiazide 50 mg/12,5 mg eenmaal per dag.

In dubbelblinde gerandomiseerde onderzoeken was de frequentie van bijwerkingen, vooral hoest, lager bij behandeling met candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide dan bij behandeling met combinaties van ACE-remmers en hydrochloorthiazide.

In twee klinische studies (gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met parallele groepen) met respectievelijk 275 en 1.524 gerandomiseerde patiënten resulteerden de combinaties candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide 32 mg/12,5 mg en 32 mg/25 mg in een bloeddrukdaling met respectievelijk 22/15 mmHg en 21/14 mmHg en waren die combinaties significant doeltreffender dan de respectieve monocomponenten.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie met parallele groepen bij 1.975 gerandomiseerde patiënten die niet optimaal onder controle waren met 32 mg candesartan cilexetil eenmaal per dag, resulteerde de toevoeging van hydrochloorthiazide 12,5 mg of 25 mg in een verdere daling van de bloeddruk. De combinatie candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide 32 mg/25 mg was significant doeltreffender dan de combinatie 32 mg/12,5 mg en de gemiddelde daling van de bloeddruk bedroeg respectievelijk 16/10 mmHg en 13/9 mmHg.

De effectiviteit van candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide is onafhankelijk van leeftijd en geslacht.

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

Het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorblokker werd bestudeerd in 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 ( $\sim 25\ 000$  mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ( $\sim 100\ 000$  mg) (zie ook rubriek 4.4).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

### Absorptie en distributie

#### *Candesartan cilexetil*

Na orale toediening wordt candesartan cilexetil omgezet naar de werkzame stof candesartan. De absolute biobeschikbaarheid van candesartan is ongeveer 40% na orale toediening van een oplossing van candesartan cilexetil. De relatieve biobeschikbaarheid van de tabletformulering van candesartan cilexetil in vergelijking met dezelfde orale oplossing is ongeveer 34%, met een zeer geringe variabiliteit. De gemiddelde maximale serumconcentratie ( $C_{max}$ ) wordt 3 tot 4 uur na inname van de tablet bereikt. De serumconcentratie van candesartan is recht evenredig met de doses in het therapeutische bereik. Er zijn geen geslachtsgerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van candesartan waargenomen. De oppervlakte onder de serumconcentratie versus tijdcurve (AUC) van candesartan wordt niet significant beïnvloed door voedsel.

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

#### *Hydrochloorthiazide*

Hydrochloorthiazide wordt snel vanuit het maagdarmsstelsel geabsorbeerd met een absolute biobeschikbaarheid van ongeveer 70%. De gelijktijdige inname van voedsel verhoogt de absorptie met ongeveer 15%. De biobeschikbaarheid kan afnemen bij patiënten met hartfalen en uitgesproken oedeem.

Hydrochloorthiazide bindt voor ongeveer 60% aan plasma-eiwit. Het schijnbare distributievolume is ongeveer 0,8 l/kg.

### Biotransformatie en eliminatie

#### *Candesartan cilexetil*

Candesartan wordt voornamelijk onveranderd via de urine en gal geëlimineerd, en slechts in geringe mate door het hepatische metabolisme (CYP2C9). Beschikbare interactiegegevens tonen geen effect op CYP2C9 en CYP3A4. Op basis van *in vitro* gegevens wordt er geen *in vivo* interactie verwacht met geneesmiddelen die voor hun metabolisme afhankelijk zijn van de isozymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4 van cytochroom P450. De terminale halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van candesartan is ongeveer 9 uur. Er treedt geen accumulatie op na meerdere doses. De

halfwaardetijd van candesartan blijft onveranderd (ongeveer 9 uur) na toediening van candesartan cilexetil in combinatie met hydrochloorthiazide. Er treedt geen bijkomende accumulatie op van candesartan na herhaalde doses van de combinatie in vergelijking met 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 eliminatie van candesartan vindt zowel door glomerulaire filtratie als door actieve tubulaire secretie plaats. Na een orale dosis van met 14C gemerkt candesartan cilexetil wordt ongeveer 26% van de dosis in de urine uitgescheiden als candesartan, en 7% als inactieve metaboliet, terwijl in de feces circa 56% van de dosis wordt aangetroffen als candesartan en 10% als de inactieve metaboliet.

#### *Hydrochloorthiazide*

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

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Candesartan cilexetil*

Bij ouderen (ouder dan 65 jaar) nemen de  $C_{max}$  en AUC van candesartan met resp. ongeveer 50% en 80% toe in vergelijking met jongere patiënten. De bloeddrukrespons en de incidentie van bijwerkingen na een gegeven dosis candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide zijn bij jonge en oudere patiënten echter gelijk (zie rubriek 4.2).

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

In beide studies, waarin patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie werden 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 kwalitatieve nieuwe toxische bevindingen met de combinatie in vergelijking met die van de individuele componenten. In preklinisch veiligheidsonderzoek bij muizen, ratten, honden en apen had candesartan zelf in hoge doses invloed op de nieren en op de rodebloedcelparameters. Candesartan veroorzaakte een verlaging van de rodebloedcelparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet). Candesartan veroorzaakte effecten op de nieren (zoals regeneratie, dilatatie en basofiele tubuli, verhoogde plasmaconcentraties van ureum en creatinine), en deze kunnen worden beschouwd als secundair aan het hypotensieve effect dat leidde tot veranderingen in de renale perfusie. De toevoeging van hydrochloorthiazide potentieert de nefrotoxiciteit van candesartan. Candesartan induceerde bovendien

hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen. Aangenomen wordt dat deze veranderingen veroorzaakt worden door de farmacologische werking van candesartan en dat ze van weinig klinisch belang zijn.

Foetotoxiciteit werd laat in de zwangerschap waargenomen bij candesartan. Het toevoegen van hydrochloorthiazide had geen significante invloed op de uitkomst van de foetale ontwikkelingsonderzoeken bij ratten, muizen of konijnen (zie rubriek 4.6).

Candesartan en hydrochloorthiazide vertonen beiden genotoxiciteit bij zeer hoge concentraties/doses. Gegevens uit *in vitro* en *in vivo* onderzoek naar de genotoxiciteit wijzen erop dat candesartan bij klinisch gebruik geen mutagene of clastogene activiteit vertoont.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat  
(Mais)zetmeel  
Povidon K-30  
Carrageenan (E407)  
Croscarmellose natrium  
Magnesiumstearaat  
Ijzeroxide, rood (E172) (enkel voor 16 mg/12,5 mg)  
Ijzeroxide, geel (E172) (enkel voor 16 mg/12,5 mg)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de fles:  
3 maanden

Bewaarcondities na eerste opening van de fles:  
Bewaren beneden 25°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

### **6.4 Speciale voorzorgen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. 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, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 of 100 tabletten.

Alu/Alu geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking met droogmiddel: 50 x 1 tabletten.

HDPE fles met PP dop en droogmiddel: 7, 14, 21, 28, 56, 84, 98, 100 of 250 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  
Hermeslaan 1H  
1831 Machelen

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

Blisterverpakking (8 mg/12,5 mg): BE368961  
Fles (8 mg/12,5 mg): BE368977  
Blisterverpakking (16 mg/12,5 mg): BE368986  
Fles (16 mg/12,5 mg): BE368995

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 mei 2010

Datum van laatste verlenging: 22 juni 2016

### **10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 08/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2026