

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 177,60 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Lichtroze, capsulevormige biconvexe tablet; de ene kant van de tablet heeft een breukstreep met de inscriptie "C" links van de breukstreep en "16" rechts van de breukstreep. De andere kant van de tablet heeft een breukstreep.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Co-Candesartan Teva tabletten is geïndiceerd voor de:

- behandeling van essentiële hypertensie bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk niet optimaal gecontroleerd is met candesartan cilexetil of hydrochloorthiazide monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Co-Candesartan Teva is één tablet eenmaal per dag.

Titratie van de dosis met de individuele componenten (candesartan cilexetil en hydrochloorthiazide) wordt aanbevolen. Indien klinisch aangewezen, kan een directe overschakeling van de monotherapie naar Co-Candesartan Teva tabletten overwogen worden. Een dosistitratie van candesartan cilexetil wordt aanbevolen bij de overschakeling van monotherapie met hydrochloorthiazide. Co-Candesartan Teva tabletten mag toegediend worden aan patiënten bij wie de bloeddruk niet optimaal onder controle is met een monotherapie van candesartan cilexetil of hydrochloorthiazide of Co-Candesartan Teva tabletten in lagere dosissen.

Het grootste deel van het antihypertensieve effect wordt gewoonlijk binnen de 4 weken na het instellen van de behandeling bereikt (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen.

Intravasculaire volumedepletie

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

Verminderde nierfunctie

In deze populatie worden lisdiuretica verkozen boven thiaziden. Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≥ 30 ml/min/1,73 m² lichaamsoppervlakte (BSA: Body Surface Area)) wordt voorafgaand aan de behandeling met Co-Candesartan Teva tabletten een dosistitratie van candesartan cilexetil aanbevolen (de aanbevolen startdosis van candesartan cilexetil is 4 mg bij deze patiënten).

Co-Candesartan Teva tabletten is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m² BSA) (zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie wordt voorafgaand aan de behandeling met Co-Candesartan Teva tabletten een dosistitratie van candesartan cilexetil aanbevolen (de aanbevolen startdosis van candesartan cilexetil is 4 mg bij deze patiënten).

Co-Candesartan Teva tabletten is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en/of cholestase (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van Co-Candesartan Teva tabletten bij kinderen tussen 0 en 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Co-Candesartan Teva tabletten kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

De biologische beschikbaarheid van candesartan wordt niet beïnvloed door voedsel.

Er bestaat geen klinisch significante interactie tussen hydrochloorthiazide en voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor sulfonamidederivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Hydrochloorthiazide is een sulfonamidederivaat.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m² BSA).
- Ernstig verminderde leverfunctie en/of cholestase.
- Refractaire hypokaliëmie en hypercalcemie.
- Jicht.
- Het gelijktijdig gebruik van Co-Candesartan Teva met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verminderde nierfunctie/niertransplantatie

In deze populatie worden lisdiuretica verkozen boven thiaziden. Als Co-Candesartan Teva wordt gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wordt een regelmatige monitoring van kalium, creatinine en urinezuur aanbevolen.

Er is geen ervaring met het gebruik van Co-Candesartan Teva tabletten bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Nierarteriestenose

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

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 meer een acute vermindering van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren tot weken na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut gesloten-hoek glaucoom kan leiden tot permanent gezichtsverlies. De primaire behandeling is het hydrochloorthiazide zo snel mogelijk stopzetten. Als de oogdruk niet onder controle komt, moet meteen een medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor het ontwikkelen van een acuut gesloten-hoek glaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamiden of penicilline.

Intravasculaire volumedepletie

Bij patiënten met intravasculaire volume- en/of natriumdepletie kan symptomatische hypotensie optreden, zoals beschreven voor andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden. Bijgevolg wordt het gebruik van Co-Candesartan Teva tabletten niet aanbevolen totdat deze toestand gecorrigeerd is.

Anesthesie en chirurgie

Hypotensie kan optreden tijdens anesthesie en chirurgie bij patiënten die behandeld worden met AIIRA's als gevolg van de blokkering van het renine-angiotensinesysteem. Zeer zelden kan de hypotensie zo ernstig zijn dat het gebruik van intraveneuze vloeistoffen en/of vasopressoren nodig kan zijn.

Verminderde leverfunctie

Thiaziden moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verminderde leverfunctie of progressieve leverziekte, omdat kleine veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans hepatisch coma kunnen veroorzaken. Er is geen klinische ervaring met Co-Candesartan Teva tabletten bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Aorta- en mitralisklepstenose (obstructieve hypertrofische cardiomyopathie)

Zoals bij andere vasodilatoren, is bijzondere voorzichtigheid aangewezen bij patiënten die lijden aan hemodynamisch relevante aorta- of mitralisklepstenose, of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen over het algemeen niet reageren op antihypertensiva die werken via remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Bijgevolg wordt het gebruik van Co-Candesartan Teva tabletten niet aanbevolen in deze populatie.

Elektrolytenstoornissen

Een regelmatige bepaling van de serumelektrolyten moet op gepaste tijdstippen uitgevoerd worden. Thiaziden, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen vocht- of elektrolytenstoornissen veroorzaken (hypercalcemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypomagnesiëmie en hypochloremische alkalose).

Thiazide diuretica kunnen de urinaire excretie van calcium verminderen en kunnen intermitterende en licht toegenomen serumcalciumconcentraties veroorzaken. Uitgesproken hypercalcemie kan een teken zijn van verborgen hyperparathyroïdie. Thiaziden moeten stopgezet worden voordat testen voor de bijnierschlierfunctie worden uitgevoerd.

Hydrochloorthiazide verhoogt op dosisafhankelijke wijze de urinaire excretie van kalium wat kan leiden tot hypokaliëmie. Dit effect van hydrochloorthiazide lijkt minder uitgesproken te zijn in combinatie met candesartan cilexetil. Het risico op hypokaliëmie kan verhoogd zijn bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met forse diurese, bij patiënten met onvoldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met corticosteroïden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH).

De behandeling met candesartan cilexetil kan hyperkaliëmie veroorzaken, in het bijzonder in aanwezigheid van hartfalen en/of een verminderde nierfunctie. Het gelijktijdig gebruik van Co-Candesartan Teva tabletten en kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of zoutsubstituten of andere geneesmiddelen die de serumkaliumspiegels kunnen verhogen (bijv. heparinenatrium, co-trimoxazol ook gekend als trimethoprim/sulfamethoxazol), kan leiden tot verhoging van het serumkalium. Monitoring van kalium moet uitgevoerd worden indien nodig.

Er werd aangetoond dat thiaziden de urinaire excretie van magnesium verhogen, wat kan leiden tot hypomagnesiëmie.

Metabole en endocriene effecten

De behandeling met een thiazide diureticum kan de glucosetolerantie beïnvloeden. Een dosisaanpassing van geneesmiddelen tegen diabetes, waaronder insuline, kan nodig zijn. Latente diabetes mellitus kan manifest worden tijdens een behandeling met thiaziden. Verhogingen van de cholesterol- en triglyceridenspiegels werden in verband gebracht met een behandeling met thiazide diuretica. Bij de dosissen die gebruikt worden in Co-Candesartan Teva tabletten werden slechts minimale effecten waargenomen. Thiazide diuretica verhogen de serumconcentratie van urinezuur en kunnen jicht veroorzaken bij daarvoor gevoelige personen.

Fotosensibiliteit

Er werden gevallen van fotosensibiliteitsreacties gerapporteerd tijdens het gebruik van thiazide diuretica (zie rubriek 4.8). Als er een fotosensibiliteitsreactie optreedt, wordt het aanbevolen om de behandeling te stoppen. Als het noodzakelijk is om de behandeling te hervatten, wordt het aanbevolen om de zones te beschermen die blootgesteld zijn aan de zon of aan kunstmatige UVA straling.

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt.

Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

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

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/hydrochloorthiazide worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

Algemeen

Bij patiënten bij wie de vasculaire tonus en de nierfunctie hoofdzakelijk afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriestenose), werd de behandeling met geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden waaronder AIIRA's, in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, zelden, acuut nierfalen. Zoals bij alle antihypertensiva kan een overdreven bloeddrukdaling bij patiënten met een ischemische hartziekte of een atherosclerotische cerebrovasculaire ziekte leiden tot een myocardinfarct of een beroerte.

Overgevoelighedsreacties op hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten met of zonder een voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma maar deze reacties zijn meer waarschijnlijk bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis.

Exacerbatie of activering van systemische lupus erythematoses werd gemeld bij gebruik van thiazide diuretica.

Het antihypertensieve effect van Co-Candesartan Teva tabletten kan versterkt zijn door andere antihypertensiva.

Zwangerschap

AIIRA's mogen niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Tenzij een voortzetting van de AIIRA-therapie noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden omgezet op alternatieve antihypertensieve behandelingen die een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik bij zwangerschap hebben. Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestopt worden en, indien nodig, moet een alternatieve behandeling gestart worden (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis 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).

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 Teva 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.

Hulpstoffen

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

Dit geneesmiddel bevat lactose als hulpstof en patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In klinische farmacokinetische studies werden onder meer de volgende verbindingen bestudeerd: warfarine, digoxine, orale anticonceptiva (d.w.z. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamide en nifedipine. In deze studies werden geen farmacokinetische interacties van klinische betekenis geïdentificeerd.

Er kan verwacht worden dat het kaliumverliezend effect van hydrochloorthiazide versterkt wordt door andere geneesmiddelen die geassocieerd zijn met kaliumverlies en hypokaliëmie (bijv. andere kaliuretische diuretica, laxativa, amfotericine, carbenoxolon, penicilline-G-natrium, salicylzuurderivaten, steroïden, ACTH).

Het gelijktijdig gebruik van Co-Candesartan Teva tabletten en kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of zoutsubstituten of andere geneesmiddelen die de serumkaliumspiegels kunnen verhogen (bijv. heparinenatrium, co-trimoxazol ook gekend als trimethoprim/sulfamethoxazol), kan leiden tot verhoging van het serumkalium. Monitoring van kalium moet uitgevoerd worden indien nodig (zie rubriek 4.4).

Diuretica-geïnduceerde hypokaliëmie en hypomagnesiëmie predisponeren voor de potentiële cardiotoxische effecten van digitalisglycosiden en anti-aritmica. Een regelmatige monitoring van het serumkalium wordt aanbevolen als Co-Candesartan Teva tabletten wordt toegediend met dergelijke geneesmiddelen, en met de volgende geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen induceren:

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

Reversibele verhogingen van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers (angiotensineconversie-enzymremmers) of hydrochloorthiazide. Een gelijkaardig effect werd ook gemeld met AIIRA's. Het gebruik van candesartan en hydrochloorthiazide met lithium wordt niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, wordt een nauwgezette monitoring van de serumlithiumspiegels aanbevolen.

Wanneer AIIRA's gelijktijdig worden toegediend met niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (d.w.z. COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (> 3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's), kan een verzwakking van het bloeddrukverlagend effect optreden.

Zoals met ACE-remmers, kan het gelijktijdig gebruik van AIIRA's en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en een verhoging van serumkalium, in het bijzonder bij patiënten met een slechte vooraf bestaande nierfunctie. De combinatie moet met voorzichtigheid toegediend worden, in het bijzonder bij ouderen. De patiënten moeten voldoende water innemen en er moet overwogen worden om de nierfunctie te controleren na het begin van de gelijktijdige behandeling, en regelmatig daarna.

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

De absorptie van hydrochloorthiazide is verminderd door colestipol of colestyramine.

Het effect van niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bijv. tubocurarine) kan versterkt zijn door hydrochloorthiazide.

Thiazide diuretica kunnen de serumcalciumspiegels verhogen als gevolg van een verminderde excretie. Als calciumsupplementen of vitamine D moet(en) worden voorgeschreven, moeten de serumcalciumspiegels gecontroleerd worden en de dosis moet dienovereenkomstig aangepast worden.

Het hyperglykemisch effect van bètablokkers en diazoxide kan versterkt zijn door thiaziden.

Anticholinergica (bijv. atropine, biperideen) 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 veroorzaakt door amantadine verhogen.

Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische geneesmiddelen (bijv. cyclofosfamide, methotrexaat) verminderen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

Posturale hypotensie kan verergerd zijn door het gelijktijdig gebruik van alcohol, barbituraten of anesthetica.

De behandeling met een thiazide diureticum kan de glucosetolerantie verstoren. Een dosisaanpassing van antidiabetica, waaronder insuline, kan noodzakelijk zijn. Metformine moet met voorzichtigheid worden gebruikt omwille van het risico op lactaatacidose, als gevolg van het mogelijk functioneel nierfalen waarmee hydrochloorthiazide kan gepaard gaan.

Hydrochloorthiazide kan de arteriële respons op vasopressoraminen (bijv. adrenaline) verminderen, maar niet voldoende om een vasopressor effect uit te sluiten.

Hydrochloorthiazide kan het risico op acuut nierfalen verhogen, in het bijzonder bij gebruik van hoge dosissen joodhoudende contraststoffen.

De gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperuricemie en jichtachtige complicaties verhogen.

De gelijktijdige behandeling met baclofen, amifostine, tricyclische antidepressiva of neuroleptica kan leiden tot een versterking van het bloeddrukverlagend effect en kan hypotensie induceren.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's):

Het gebruik van AIIRA's wordt afgeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap

(zie rubriek 4.4).

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

Er zijn geen overtuigende epidemiologische aanwijzingen met betrekking tot het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een lichte verhoging van het risico kan echter niet uitgesloten worden. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens bestaan over het risico met AIIRA's, kunnen gelijkaardige risico's bestaan voor deze klasse van geneesmiddelen. Tenzij voortzetting van de AIIRA behandeling essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap overwegen, overgeschakeld worden op alternatieve antihypertensieve behandelingen die een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik bij zwangerschap hebben. Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestopt worden en indien nodig moet een alternatieve behandeling gestart worden.

Het is bekend dat de blootstelling aan AIIRA tijdens het tweede en derde trimester bij de mens foetale toxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan veroorzaken (zie rubriek 5.3). Indien er blootstelling aan AIIRA's vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een ultrasound controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Zuigelingen van wie de moeders AIIRA's hebben gebruikt, moeten strikt geobserveerd worden voor hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide:

Er is beperkte ervaring met hypochloorthiazide tijdens de zwangerschap, in het bijzonder tijdens het eerste trimester. Dierstudies zijn onvoldoende.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologisch werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide, kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester de foeto-placentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van het elektrolytenevenwicht en trombocytopenie.

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

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

Borstvoeding

Angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's):

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Co-Candesartan Teva tabletten tijdens de borstvoeding, wordt Co-Candesartan Teva tabletten niet aanbevolen en alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de borstvoeding, zijn te verkiezen, in het bijzonder bij het voeden van een pasgeboren of te vroeg geboren baby.

Hydrochloorthiazide:

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Thiaziden in hoge dosissen kunnen sterke diurese veroorzaken die de melkproductie kan remmen. Het gebruik van Co-Candesartan Teva tabletten tijdens de borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Co-Candesartan Teva wordt gebruikt tijdens de borstvoeding, moeten de dosissen zo laag mogelijk gehouden worden.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet men er rekening mee houden dat af en toe duizeligheid of vermoeidheid kan optreden tijdens de behandeling met Co-Candesartan Teva tabletten.

4.8 Bijwerkingen

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

In klinische studies met candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide waren de bijwerkingen beperkt tot deze die eerder gerapporteerd werden met candesartan cilexetil en/of hydrochloorthiazide.

De tabel hieronder toont de bijwerkingen van candesartan cilexetil uit klinische studies en post-marketing ervaring. In een gepoolde analyse van de gegevens van klinische studies met hypertensieve patiënten, werden bijwerkingen met candesartan cilexetil gedefinieerd op basis van een incidentie van bijwerkingen met candesartan cilexetil van minstens 1% hoger dan de incidentie waargenomen met placebo. De frequenties die gebruikt worden in de tabellen van rubriek 4.8, zijn: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens).

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Luchtwegeninfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Leukopenie, neutropenie en agranulocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Hyperkaliëmie, hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid/vertigo, hoofdpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Hoest
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, huiduitslag, urticaria, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer zelden	Rugpijn, artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Verminderde nierfunctie, waaronder nierfalen bij daarvoor vatbare personen (zie rubriek 4.4)

De tabel hieronder toont de bijwerkingen van monotherapie met hydrochloorthiazide, gewoonlijk in dosissen van 25 mg of hoger.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Leukopenie, neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie, aplastische anemie, beenmergsuppressie, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperglykemie, hyperuricemie, elektrolytenstoornissen (waaronder hyponatriëmie en hypokaliëmie)
Psychische stoornissen	Zelden	Slaapstoornissen, depressie, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	IJl gevoel in het hoofd, vertigo
	Zelden	Paresthesieën
Oogaandoeningen	Zelden	Tijdelijk wazig zicht
	Niet bekend	Acute myopie, acuut kamerhoekblokglaucoom, choroidale effusie
Hartaandoeningen	Zelden	Hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	Soms	Posturale hypotensie
	Zelden	Necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Respiratoire distress (waaronder pneumonitis en longoedeem)
	Zeer zelden	'Acute respiratoire 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 geelzucht)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag, urticaria, fotosensibiliteitsreacties
	Zelden	Toxische epidermale necrolyse, cutane lupus erythematodesachtige reacties, reactivering van cutane lupus erythematodes
	Niet bekend	Systemische lupus erythematodes Cutane lupus erythematodes
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden	Spierspasmen
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Glycosurie
	Zelden	Nierfunctiestoornis en interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Zwakke
	Zelden	Koorts
Onderzoeken	Vaak	Verhogingen van cholesterol en triglyceriden
	Zelden	Verhogingen van BUN en serumcreatinine

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen

Op basis van farmacologische overwegingen is de belangrijkste manifestatie van een overdosering van candesartan cilexetil waarschijnlijk symptomatische hypotensie en duizeligheid. In individuele case reports van overdosering (tot 672 mg candesartan cilexetil) herstelden de patiënten zonder complicaties.

De belangrijkste manifestatie van een overdosering van hydrochloorthiazide is acuut verlies van vocht en elektrolyten. Symptomen zoals duizeligheid, hypotensie, dorst, tachycardie, ventriculaire aritmieën, sedatie/verminderd bewustzijn en spierkrampen kunnen ook waargenomen worden.

Behandeling

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering met Co-Candesartan Teva tabletten. In geval van overdosering worden echter de volgende maatregelen gesuggereerd.

Indien aangewezen, moet het opwekken van braken of een maagspoeling overwogen worden. Als symptomatische hypotensie zou optreden, moet een symptomatische behandeling ingesteld worden en moeten de vitale tekens gecontroleerd worden. De patiënt moet op de rug gelegd worden met de benen omhoog. Als dit niet voldoende is, moet het plasmavolume verhoogd worden door infusie van een isotone zoutoplossing. De serumelektrolyten- en zuurbalans moeten gecontroleerd en, indien nodig, gecorrigeerd worden. Sympathomimetica mogen toegediend worden indien de hoger vermelde maatregelen onvoldoende zijn.

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 + diuretica, ATC-code: C09DA06

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

Candesartan cilexetil is een prodrug die snel wordt omgezet tot het werkzame middel, candesartan, via esterhydrolyse tijdens absorptie vanuit de gastro-intestinale tractus. Candesartan is een AIIRA, die selectief is voor de AT1 receptoren, met een sterke binding aan, en een trage dissociatie van de receptor. Het heeft geen agonistische activiteit.

Candesartan heeft geen invloed op ACE of andere enzymesystemen die gewoonlijk geassocieerd zijn met het gebruik van ACE-remmers. Aangezien er geen effect is op de afbraak van kinines, of op het metabolisme van andere stoffen, zoals substantia P, is het onwaarschijnlijk dat AIIRA's geassocieerd zijn met hoest. In gecontroleerde klinische studies waarin candesartan cilexetil werd vergeleken met ACE-remmers, was de incidentie van hoest lager bij de patiënten die candesartan cilexetil kregen. Candesartan bindt zich niet aan, of blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionenkanalen waarvan bekend is dat ze belangrijk zijn bij de

cardiovasculaire regulatie. Het antagonisme van de AT1 receptoren leidt tot dosisgerelateerde verhogingen van de renine, angiotensine I en angiotensine II plasmaspiegels en een afname van de aldosteron plasmaspiegel.

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 bij 4937 oudere 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, indien nodig aangevuld met behandeling met andere antihypertensiva. De bloeddruk was gedaald van 166/90 tot 145/80 mmHg in de candesartan groep, en van 167/90 tot 149/82 mmHg in de controlegroep. Er was geen statistisch significant verschil in het primair eindpunt, majeure cardiovasculaire voorvallen (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal CVA en niet-fataal myocardinfarct). Er waren 26,7 voorvallen per 1000 patiënt-jaren in de candesartan groep versus 30,0 voorvallen per 1000 patiënt-jaren in de controlegroep (relatief risico 0,89, 95% CI 0,75 tot 1,06, $p=0,19$).

Hydrochloorthiazide remt de actieve reabsorptie van natrium, voornamelijk in de distale niertubuli, en bevordert de excretie van natrium, chloride en water. De renale excretie van kalium en magnesium neemt dosisafhankelijk toe, terwijl calcium in grotere mate wordt gereabsorbeerd. Hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume en de extracellulaire vloeistof en vermindert het hartdebiet en de bloeddruk. Tijdens een langdurige behandeling draagt de verminderde perifere weerstand bij tot de verlaging van de bloeddruk.

Grote klinische studies hebben aangetoond dat de langdurige behandeling met hydrochloorthiazide het risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit verlaagt.

Candesartan en hydrochloorthiazide hebben additieve antihypertensieve effecten.

Bij hypertensieve patiënten veroorzaakt Co-Candesartan Teva tabletten een dosisafhankelijke en langdurige daling van de bloeddruk zonder reflexe toename van de hartfrequentie. Er zijn geen aanwijzingen van ernstige of verergerde 'first-dose' hypertensie of van een rebound effect na stopzetting van de behandeling. Na toediening van een enkelvoudige dosis van Co-Candesartan Teva tabletten begint het antihypertensieve effect gewoonlijk binnen de 2 uur. Bij voortzetting van de behandeling wordt het grootste deel van de bloeddrukdaling binnen de 4 weken bereikt en het blijft behouden tijdens een langdurige behandeling. Co-Candesartan Teva tabletten eenmaal per dag biedt een effectieve en geleidelijke bloeddrukdaling over 24 uur, met minimale piek-dalverschillen gedurende het doseringsinterval. In een dubbelblinde gerandomiseerde studie verlaagde Co-Candesartan Teva 16 mg/12,5 mg tabletten eenmaal per dag de bloeddruk significant meer, en de bloeddruk werd bij significant meer patiënten onder controle gehouden, dan de combinatie losartan/hydrochloorthiazide 50 mg/12,5 mg eenmaal per dag.

In dubbelblinde, gerandomiseerde studies was de incidentie van bijwerkingen, in het bijzonder hoest, lager tijdens de behandeling met Co-Candesartan Teva tabletten dan tijdens de behandeling met combinaties van ACE-remmers en hydrochloorthiazide.

In twee klinische studies (gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, met parallelle groepen) met respectievelijk 275 en 1524 gerandomiseerde patiënten, leidden de combinaties candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide 32 mg/12,5 mg en 32 mg/25 mg tot bloeddrukdalingen van 22/15 mmHg en 21/14 mmHg respectievelijk; deze combinaties waren significant effectiever dan de respectievelijke afzonderlijke componenten.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie met parallelle groepen met 1975 gerandomiseerde patiënten die niet optimaal gecontroleerd waren met 32 mg candesartan cilexetil eenmaal per dag, leidde de toevoeging van 12,5 mg of 25 mg hydrochloorthiazide tot bijkomende verlagingen van de bloeddruk. De combinatie candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide 32 mg/25 mg was significant effectiever dan de

combinatie 32 mg/12,5 mg, en de totale gemiddelde bloeddrukverlagingen waren 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 nierziekte/nefropathie, verminderde linkerventrikelfunctie/congestief hartfalen en na een myocardinfarct.

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

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

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

De gelijktijdige toediening van candesartan cilexetil en hydrochloorthiazide heeft geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van elk afzonderlijk geneesmiddel.

Absorptie en distributie

Candesartan cilexetil

Na orale toediening wordt candesartan cilexetil omgezet tot het werkzame bestanddeel candesartan. De absolute biologische beschikbaarheid van candesartan is ongeveer 40% na toediening van een orale oplossing van candesartan cilexetil. De relatieve biologische beschikbaarheid van een tabletformulering van candesartan cilexetil in vergelijking met dezelfde orale oplossing is ongeveer 34% met een zeer geringe variabiliteit. De gemiddelde piekserumconcentratie (C_{max}) wordt 3-4 uur na inname van de tablet bereikt. De serumconcentraties van candesartan nemen lineair toe met stijgende dosissen binnen het therapeutische dosisbereik. Er werden geen geslachtsgerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van candesartan waargenomen. De AUC (oppervlakte onder de serumconcentratie versus tijd curve) van candesartan is niet significant beïnvloed door voedsel.

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

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt snel geabsorbeerd vanuit de gastro-intestinale tractus met een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 70%. De gelijktijdige inname van voedsel verhoogt de absorptie met ongeveer 15%. De biologische beschikbaarheid kan afnemen bij patiënten met hartfalen en uitgesproken oedeem.

De plasmaproteïnebinding van hydrochloorthiazide bedraagt ongeveer 60%. Het apparent distributievolume bedraagt ongeveer 0,8 l/kg.

Biotransformatie en eliminatie

Candesartan cilexetil

Candesartan wordt hoofdzakelijk ongewijzigd uitgescheiden via de urine en de gal en slechts in mindere mate via metabolisme van de lever (CYP2C9). De beschikbare interactiestudies wijzen niet op een effect op CYP2C9 en CYP3A4. Op basis van *in vitro* gegevens, wordt er niet verwacht dat er *in vivo* een interactie zal optreden met geneesmiddelen waarvan het metabolisme afhankelijk is van de cytochroom-P450-isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4. De terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van candesartan bedraagt ongeveer 9 uur. Er treedt geen accumulatie op na toediening van multiple dosissen. De halfwaardetijd van candesartan blijft ongewijzigd (ongeveer 9 u) na toediening van candesartan cilexetil in combinatie met hydrochloorthiazide. Er treedt geen bijkomende accumulatie van candesartan op na toediening van herhaalde dosissen van de combinatie in vergelijking met monotherapie.

De totale plasmaklaring van candesartan bedraagt ongeveer 0,37 ml/min/kg, met een renale klaring van ongeveer 0,19 ml/min/kg. De renale eliminatie van candesartan gebeurt door zowel glomerulaire filtratie als actieve tubulaire secretie. Na een orale dosis van 14C-gemerkt candesartan cilexetil wordt ongeveer 26% van de dosis in de urine uitgescheiden als candesartan en 7% als een inactieve metaboliet, terwijl ongeveer 56% van de dosis wordt teruggevonden in de feces als candesartan en 10% als inactieve metaboliet.

Hydrochloorthiazide

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

Speciale populaties

Candesartan cilexetil

Bij oudere personen (ouder dan 65 jaar) zijn de C_{max} en AUC van candesartan met respectievelijk ongeveer 50% en 80% toegenomen in vergelijking met jongere personen. De bloeddrukrespons en de incidentie van

bijwerkingen zijn echter vergelijkbaar bij oudere en jongere patiënten na toediening van een bepaalde dosis van Co-Candesartan Teva tabletten (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie zijn de C_{max} en AUC van candesartan met respectievelijk ongeveer 50% en 70% toegenomen na herhaalde toediening, maar de terminale $t_{1/2}$ was niet veranderd, in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. De overeenkomstige veranderingen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis bedroegen respectievelijk ongeveer 50% en 110%. De terminale $t_{1/2}$ van candesartan was ongeveer verdubbeld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. De farmacokinetiek bij patiënten die hemodialyse ondergingen, was vergelijkbaar met deze bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

In twee studies waarin patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis werden ingesloten, was er een toename van de gemiddelde AUC van candesartan van ongeveer 20% in de ene studie en 80% in de andere studie (zie rubriek 4.2). Er is geen ervaring bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Hydrochloorthiazide

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er waren geen kwalitatieve nieuwe toxicologische bevindingen met de combinatie in vergelijking met deze die werden waargenomen voor de afzonderlijke componenten. In preklinisch veiligheidsonderzoek had candesartan in hoge dosissen effecten op de nieren en de rode bloedcel parameters bij muizen, ratten, honden en apen. Candesartan veroorzaakte een afname van de rode bloedcel parameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet). Effecten op de nieren (zoals regeneratie, dilatatie en basofilie in de tubuli; verhoogde plasmaconcentraties van ureum en creatinine) werden geïnduceerd door candesartan; deze effecten zouden secundair kunnen zijn aan het hypotensieve effect dat leidt tot veranderingen in de nierperfusie. De toevoeging van hydrochloorthiazide versterkt de nefrotoxiciteit van candesartan. Bovendien induceerde candesartan hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen.

Er werd aangenomen dat deze veranderingen het gevolg zijn van de farmacologische werking van candesartan en van gering klinisch belang zijn.

Foetotoxiciteit werd waargenomen tijdens de late zwangerschap met candesartan. De toevoeging van hydrochloorthiazide had geen significant effect op de uitkomst van studies in verband met de foetale ontwikkeling bij ratten, muizen of konijnen (zie rubriek 4.6).

Candesartan en hydrochloorthiazide tonen allebei genotoxische activiteit in zeer hoge concentraties/dosissen. Gegevens van *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteit testen wijzen erop dat candesartan en hydrochloorthiazide waarschijnlijk geen mutagene of clastogene activiteit vertonen in een situatie van klinisch gebruik.

Er was geen bewijs dat één van beide verbindingen carcinogeen is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gepregelatineerd maïszetmeel
Povidone K-30
Calciumcarmellose
Poloxameer 188

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat (spray-gedroogd)
Magnesiumstearaat
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium-aluminium-blisterverpakkingen.
Verpakkingsgrootten: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100, 300 tabletten, en 28x1, 50x1, 56x1, 98x1 eenheidsdosis blisterverpakkingen (ziekenhuisverpakking).

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

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

BE430866

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30/11/2012
Datum van laatste verlenging: 08.07.2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Co-CandesartanTeva16mg12.5mg-SKPN-impl-TransferMAH-dec25
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Datum van laatste herziening van de SKP: 12/2025.
Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 12/2025.