

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Candesartan Teva 8 mg tabletten
Candesartan Teva 16 mg tabletten
Candesartan Teva 32 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 8 mg candesartan cilexetil.
Elke tablet bevat 16 mg candesartan cilexetil.
Elke tablet bevat 32 mg candesartan cilexetil.

Hulpstoffen met bekend effect:

8 mg tablet: elke tablet bevat 43,725 mg lactosemonohydraat
16 mg tablet: elke tablet bevat 87,45 mg lactosemonohydraat
32 mg tablet: elke tablet bevat 174,90 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Candesartan Teva 8 mg tabletten

Roze, capsulevormige tablet, met een lengte van 7,7 mm en een breedte van 3,5 mm, met een breukstreep aan beide kanten. Eén kant van de tablet is gemarkeerd met "C | 8". De andere kant van de tablet is gemarkeerd met "8 | C". De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Candesartan Teva 16 mg tabletten

Roze, capsulevormige tablet, met een lengte van 9,7 mm en een breedte van 4,3 mm, met een breukstreep op één kant. Eén kant van de tablet is gemarkeerd met het cijfer "16". De gegleufde kant van de tablet is gemarkeerd met "C | C". De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Candesartan Teva 32 mg tabletten

Roze, capsulevormige tablet, met een lengte van 12,2 mm en een breedte van 5,4 mm, met een breukstreep op één kant. Eén kant van de tablet is gemarkeerd met het cijfer "32". De gegleufde kant van de tablet is gemarkeerd met "C | C". De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Candesartan Teva is geïndiceerd voor:

- De behandeling van primaire hypertensie bij volwassenen.
- De behandeling van volwassen patiënten met hartfalen en een verminderde systolische linkerventrikel functie (linkerventrikel ejectiefraction $\leq 40\%$) wanneer angiotensine converterend enzyme(ACE)-remmers niet verdragen worden of als add-on-therapie bij ACE-remmers bij patiënten met symptomatisch hartfalen, ondanks optimale behandeling, en wanneer mineralocorticoïdreceptorantagonisten niet worden verdragen (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).

- De behandeling van hypertensie bij kinderen en adolescenten van 6 tot <18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering bij hypertensie

De aanbevolen aanvangsdosis en de gebruikelijke onderhoudsdosis van Candesartan Teva is 8 mg eenmaal per dag. Het grootste deel van het antihypertensief effect wordt binnen 4 weken bereikt. Bij sommige patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is, kan de dosis verhoogd worden tot 16 mg eenmaal per dag en tot maximaal 32 mg eenmaal per dag. De behandeling moet aangepast worden in functie van de bloeddrukrespons. Candesartan Teva mag ook toegediend worden samen met andere bloeddrukverlagende middelen (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). De toevoeging van hydrochloorthiazide bleek een additief bloeddrukverlagend effect te hebben bij verschillende dosissen van Candesartan Teva.

Ouderen

Een aanpassing van de aanvangsdosis voor ouderen is niet noodzakelijk.

Patiënten met intravasculaire volumedepletie

Een aanvangsdosis van 4 mg mag overwogen worden bij patiënten met een risico op hypotensie, zoals patiënten die mogelijk volumedepletie hebben (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

De aanvangsdosis is 4 mg bij patiënten met een nierfunctiestoornis, inclusief patiënten die hemodialyse ondergaan. De dosis moet getitreerd worden in functie van de respons. Er is beperkte ervaring bij patiënten met zeer ernstige nierfunctiestoornis of nierfunctiestoornis in het eindstadium ($Cl_{\text{creatinine}} < 15$ ml/min) (zie rubriek 4.4).

Verminderde leverfunctie

Een aanvangsdosis van 4 mg eenmaal per dag wordt aanbevolen bij patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis. De dosis mag aangepast worden in functie van de respons. Candesartan Teva is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en/of cholestase (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Negroïde patiënten

Het bloeddrukverlagend effect van candesartan is minder uitgesproken bij negroïde dan niet-negroïde patiënten. Bijgevolg kunnen opwaartse titratie van Candesartan Teva en gelijktijdige behandelingen vaker nodig zijn voor de bloeddrukcontrole bij negroïde dan niet-negroïde patiënten (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten van 6 tot <18 jaar:

De aanbevolen aanvangsdosis is 4 mg eenmaal per dag.

- Voor patiënten die < 50 kg wegen: Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is, kan de dosis verhoogd worden tot maximum 8 mg eenmaal per dag.
- Voor patiënten die ≥ 50 kg wegen: Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is, kan de dosis verhoogd worden tot 8 mg eenmaal per dag en daarna tot 16 mg eenmaal per dag indien nodig (zie rubriek 5.1).

Dosissen hoger dan 32 mg werden niet bestudeerd bij pediatrische patiënten.

Het grootste deel van het antihypertensief effect wordt binnen 4 weken bereikt.

Bij kinderen die mogelijk intravasculaire volumedepletie hebben (bijv. patiënten behandeld met diuretica, in het bijzonder patiënten met een verminderde nierfunctie), moet de behandeling met

candesartan onder strikt medisch toezicht worden ingesteld en een lagere aanvangsdosis dan de hierboven vermelde algemene aanvangsdosis moet in overweging worden genomen (zie rubriek 4.4).

Candesartan werd niet bestudeerd bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid van minder dan 30 ml/min/1,73 m² (zie rubriek 4.4).

Negroïde pediatrische patiënten

Het bloeddrukverlagend effect van candesartan is minder uitgesproken bij negroïde dan niet-negroïde patiënten (zie rubriek 5.1).

Kinderen jonger dan 6 jaar

- De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen in de leeftijd van 1 tot <6 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.
- Candesartan is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 4.3).

Dosering bij hartfalen

De gebruikelijke aanbevolen aanvangsdosis van Candesartan Teva is 4 mg eenmaal per dag. Bij opwaartse titratie tot de streefdosis van 32 mg eenmaal per dag (maximale dosis) of de hoogste verdragen dosis wordt de dosis verdubbeld met intervallen van minstens 2 weken (zie rubriek 4.4). Bij de evaluatie van patiënten met hartfalen moet steeds de nierfunctie worden gecontroleerd, met inbegrip van serumcreatinine en serumkalium. Candesartan Teva kan toegediend worden met andere behandelingen voor hartfalen, inclusief ACE-remmers, bètablokkers, diuretica en digitalis of een combinatie van deze geneesmiddelen. Candesartan Teva kan worden gegeven met een ACE-remmer bij patiënten met symptomatisch hartfalen, ondanks optimale standaardbehandeling wanneer mineraalocorticoïdreceptorantagonisten niet worden verdragen. De combinatie van een ACE-remmer, een kaliumsparend diureticum en Candesartan Teva wordt niet aanbevolen en mag alleen overwogen worden na zorgvuldige evaluatie van de potentiële voordelen en risico's (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

Speciale patiëntenpopulaties

Bij oudere patiënten of bij patiënten met intravasculaire volumedepletie, nierfunctiestoornis of lichte tot matige leverfunctiestoornis is geen aanpassing van de aanvangsdosis nodig.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Candesartan Teva bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld voor de behandeling van hartfalen. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Candesartan Teva moet eenmaal per dag met of zonder voedsel worden ingenomen. De biologische beschikbaarheid van candesartan wordt niet beïnvloed door voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Ernstige leverfunctiestoornis en/of cholestase.

Kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 5.3).

Het gelijktijdig gebruik van 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

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

Als Candesartan Teva wordt gebruikt bij patiënten met hypertensie en een nierfunctiestoornis, wordt een regelmatige controle van het serumkalium en serumcreatinine aanbevolen. Er is beperkte ervaring bij patiënten met zeer ernstige nierfunctiestoornis of nierfunctiestoornis in het eindstadium ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$). Bij deze patiënten moet Candesartan Teva zorgvuldig getitreerd worden met nauwgezette controle van de bloeddruk.

Bij patiënten met hartfalen, in het bijzonder patiënten van 75 jaar en ouder en patiënten met een verminderde nierfunctie, moet de nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Tijdens de dosistitratie van Candesartan Teva wordt een controle van het serumcreatinine en serumkalium aanbevolen. In de klinische studies bij hartfalen werden geen patiënten met serumcreatinine $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$) ingesloten.

Pediatrische patiënten met inbegrip van patiënten met nierinsufficiëntie

Candesartan Teva werd niet bestudeerd bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid van minder dan $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer bij hartfalen

Het risico op bijwerkingen, in het bijzonder hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen), kan toenemen als Candesartan Teva wordt gebruikt in combinatie met een ACE-remmer.

Driedubbele combinatie van een ACE-remmer, een mineralocorticoïdreceptorantagonist en candesartan wordt ook niet aanbevolen. Het gebruik van deze combinaties moet gebeuren onder toezicht van een specialist en de nierfunctie, electrolyten en bloeddruk moeten regelmatig en zorgvuldig worden gecontroleerd.

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

Hemodialyse

Tijdens dialyse kan de bloeddruk in het bijzonder gevoelig zijn voor blokkade van de AT_1 -receptor als gevolg van een verminderd plasmavolume en activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, moet Candesartan Teva bijgevolg zorgvuldig getitreerd worden met een nauwgezette controle van de bloeddruk.

Nierarteriestenose

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

Niertransplantatie

De ervaring met het gebruik van Candesartan Teva door patiënten met een niertransplantatie is beperkt.

Hypotensie

Bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met Candesartan Teva, kan hypotensie optreden. Ze kan ook optreden bij hypertensieve patiënten met intravasculaire volumedepletie zoals patiënten die hoge dosissen diuretica krijgen. Voorzichtigheid is vereist bij het starten van de behandeling en er moet gestreefd worden naar een correctie van hypovolemie.

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

Anesthesie en chirurgie

Bij patiënten die behandeld worden met angiotensine-II-receptorantagonisten, kan tijdens anesthesie en chirurgische ingrepen hypotensie optreden omwille van de blokkade van het renine-angiotensinesysteem. Zeer zelden kan hypotensie zo ernstig zijn dat het gebruik van intraveneuze vloeistoffen en/of vasopressoren nodig kan zijn.

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 meestal niet reageren op antihypertensiva die werken via remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Bijgevolg wordt het gebruik van Candesartan Teva niet aanbevolen in deze populatie.

Hyperkaliëmie

Het gelijktijdig gebruik van Candesartan Teva met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangende middelen of andere geneesmiddelen die de kaliumspiegels kunnen verhogen (bijv. heparine, co-trimoxazol ook gekend als trimethoprim/sulfamethoxazol), kan leiden tot verhogingen van het serumkalium bij hypertensieve patiënten. Het kaliumgehalte moet indien nodig worden gecontroleerd.

Bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met Candesartan Teva, kan hyperkaliëmie optreden. Een regelmatige controle van het serumkalium wordt aanbevolen. De combinatie van een ACE-remmer, een kaliumsparend diureticum (bijv. spironolacton) en Candesartan Teva wordt niet aanbevolen en mag alleen overwogen worden na zorgvuldige evaluatie van de potentiële voordelen en risico's.

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.

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 een onderliggende nieraandoening waaronder stenose van de nierarterie), werd de behandeling met andere geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden, in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, zelden, acuut nierfalen. De mogelijkheid van gelijkaardige effecten kan niet uitgesloten worden met AIIRA's. Zoals bij andere antihypertensiva kan een overdreven bloeddrukdaling bij patiënten met ischemische cardiopathie of ischemische cerebrovasculaire aandoening leiden tot een myocardinfarct of een beroerte.

Het antihypertensieve effect van candesartan kan versterkt zijn door andere geneesmiddelen met bloeddrukverlagende eigenschappen, ongeacht of ze voorgeschreven worden als antihypertensivum of voor andere indicaties.

Zwangerschap

AIIRA's mogen niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Tenzij het voortzetten van de behandeling met AIIRA noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, overgeschakeld worden op alternatieve antihypertensieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestaakt worden en, indien nodig, moet een alternatieve behandeling gestart worden (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Bij post-menarche patiënten moet de mogelijkheid van zwangerschap regelmatig worden geëvalueerd. Aangepaste informatie moet gegeven worden en/of maatregelen moeten genomen worden om het risico van blootstelling tijdens zwangerschap te voorkomen (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Hulpstof(fen)

Lactose

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De stoffen die onderzocht werden in klinische farmacokinetische studies, zijn hydrochloorthiazide, warfarine, digoxine, orale anticonceptiva (d.w.z. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipine en enalapril. Er werden geen klinisch significante farmacokinetische interacties met deze geneesmiddelen geïdentificeerd.

Het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangende middelen of andere geneesmiddelen die de kaliumspiegels kunnen verhogen (bijv. heparine, co-trimoxazol ook gekend als trimethoprim/sulfamethoxazol), kan de kaliumspiegels verhogen. Het kaliumgehalte moet indien nodig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Bij gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers werden reversibele verhogingen van serumlithium en toxiciteit gerapporteerd. Een gelijkaardig effect kan optreden met AIIRA's. Het gelijktijdig gebruik van candesartan en lithium wordt niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, wordt een zorgvuldige controle van de serumlithiumspiegels aanbevolen.

Bij gelijktijdige toediening van AIIRA's met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (d.w.z. selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (>3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's), kan een vermindering van het antihypertensief 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, met inbegrip van mogelijk acuut nierfalen en een verhoging van serumkalium, in het bijzonder bij patiënten met een vooraf bestaande slechte nierfunctie. De combinatie moet met voorzichtigheid worden toegediend, in het bijzonder bij oudere patiënten. De patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en er moet overwogen worden om de nierfunctie te controleren na het starten van de gelijktijdige behandeling, en regelmatig daarna.

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

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Epidemiologische gegevens in verband met het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, waren niet doorslaggevend; een lichte verhoging van het risico kan echter niet uitgesloten worden. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens bestaan voor het risico met AIIRA's, kunnen er bij deze geneesmiddelenklasse gelijkaardige risico's bestaan. Tenzij het voortzetten van de behandeling met AIIRA noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, overgeschakeld worden op alternatieve antihypertensieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestaakt worden en, indien nodig, moet een alternatieve behandeling gestart worden.

Het is bekend dat de blootstelling aan AIIRA tijdens het tweede en derde trimester humane foetale toxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnios, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3). Indien een blootstelling aan AIIRA's vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Zuigelingen van wie de moeders AIIRA's hebben gebruikt, moeten nauwgezet geobserveerd worden voor hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Candesartan Teva tijdens de borstvoeding, wordt Candesartan Teva niet aanbevolen en alternatieve behandelingen met een beter bevestigd veiligheidsprofiel tijdens de borstvoeding verdienen de voorkeur, in het bijzonder voor pasgeboren of te vroeg geboren baby's.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er moet echt rekening mee gehouden worden dat occasioneel duizeligheid of vermoeidheid kan optreden tijdens de behandeling met Candesartan Teva.

4.8 Bijwerkingen

Behandeling van hypertensie

In gecontroleerde klinische studies waren de bijwerkingen mild en voorbijgaand. De globale incidentie van bijwerkingen was niet gecorreleerd met dosis of leeftijd. De stopzettingen van de behandeling omwille van bijwerkingen waren vergelijkbaar met candesartan cilexetil (3,1%) en placebo (3,2%).

In een gepoolde analyse van gegevens uit klinische studies bij hypertensieve patiënten werden de bijwerkingen van candesartan cilexetil gedefinieerd op basis van een incidentie van bijwerkingen met candesartan cilexetil van minstens 1% hoger dan de incidentie die werd waargenomen met placebo. Volgens deze definitie waren de meest frequente gerapporteerde bijwerkingen duizeligheid/vertigo, hoofdpijn en luchtweginfecties.

In de onderstaande tabel worden bijwerkingen weergegeven, verkregen uit klinische studies en post-marketing ervaringen.

De frequenties gebruikt in de tabel van rubriek 4.8: 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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet beoordeeld worden op grond van de beschikbare gegevens).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Luchtweginfecties
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
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer zelden	Misselijkheid
	Niet bekend	Diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Verhoogde leverenzymwaarden, afwijkende leverfunctie of hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Angio-oedeem, huiduitslag, urticaria, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer zelden	Rugpijn, artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Verminderde nierfunctie, inclusief nierfalen in daarvoor gevoelige patiënten (zie rubriek 4.4)

Laboratoriumbevindingen

In het algemeen werden geen klinisch belangrijke invloeden van Candesartan Teva op de standaard laboratoriumparameters waargenomen. Zoals bij andere remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, werden lichte verlagingen van de hemoglobinespiegel waargenomen. Bij patiënten die Candesartan Teva krijgen, zijn meestal geen routinecontroles van de laboratoriumparameters nodig. Maar bij patiënten met een nierfunctiestoornis wordt een regelmatige controle van de serumkaliumspiegels en de serumcreatininespiegels aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van candesartan cilexetil werd opgevolgd bij 255 hypertensieve kinderen en adolescenten van 6 tot < 18 jaar, gedurende een klinische werkzaamheidsstudie gedurende 4 weken en een open-label studie gedurende 1 jaar (zie rubriek 5.1). In bijna alle verschillende systeem/orgaanklassen valt de frequentie van bijwerkingen bij kinderen in de categorie 'vaak/soms'. Hoewel de aard en ernst van bijwerkingen vergelijkbaar zijn met deze bij volwassenen (zie tabel hierboven), is de frequentie van alle bijwerkingen hoger bij kinderen en adolescenten, in het bijzonder:

- Hoofdpijn, duizeligheid, hogere luchtweginfectie komen zeer vaak voor bij kinderen ($\geq 1/10$) en vaak bij volwassenen ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$).
- Hoest komt zeer vaak voor bij kinderen ($\geq 1/10$) en zeer zelden bij volwassenen ($< 1/10.000$).
- Huiduitslag komt vaak voor bij kinderen ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) en zeer zelden bij volwassenen ($< 1/10.000$).
- Hyperkaliëmie, hyponatriëmie en afwijkende leverfunctie komen niet vaak voor bij kinderen ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$) en zeer zelden bij volwassenen ($< 1/10.000$).

- Sinusaritmie, nasofaryngitis en pyrexie komen vaak voor bij kinderen ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) en orofaryngeale pijn komt zeer vaak voor bij kinderen ($\geq 1/10$); maar geen enkele ervan werd gemeld bij volwassenen. Deze bijwerkingen zijn echter tijdelijk en vaak voorkomende ziekten op kinderleeftijd.

Het globaal veiligheidsprofiel van candesartan cilexetil bij pediatrie patiënten is niet significant verschillend van het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

Behandeling van hartfalen

Het bijwerkingenprofiel van Candesartan Teva bij volwassen patiënten met hartfalen was consistent met de farmacologie van het geneesmiddel en de gezondheidstoestand van de patiënten. In het klinisch onderzoeksprogramma CHARM, waarin Candesartan in dosissen tot 32 mg (n=3803) werd vergeleken met placebo (n=3796), zette 21,0% van de candesartan cilexetil groep en 16,1% van de placebogroep de behandeling stop omwille van bijwerkingen. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren hyperkaliëmie, hypotensie en nierfunctiestoornis. Deze bijwerkingen traden vaker op bij patiënten ouder dan 70 jaar, diabetici, of personen die andere geneesmiddelen kregen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden, in het bijzonder een ACE-remmer en/of spironolacton.

In de onderstaande tabel worden bijwerkingen weergegeven, verkregen uit klinische studies en post-marketing ervaringen.

Stelsel/orgaan	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Leukopenie, neutropenie en agranulocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperkaliëmie
	Zeer zelden	Hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer zelden	Duizeligheid, hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Hoest
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer zelden	Misselijkheid
	Niet bekend	Diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Verhoogde leverenzymwaarden, afwijkende leverfunctie of hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Angio-oedeem, huiduitslag, urticaria, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer zelden	Rugpijn, artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Verminderde nierfunctie, inclusief nierfalen in daarvoor gevoelige patiënten (zie rubriek 4.4)

Laboratoriumbevindingen

Hyperkaliëmie en nierfunctiestoornis komen vaak voor bij de patiënten die behandeld worden met Candesartan Teva voor de indicatie hartfalen. Een regelmatige controle van serumcreatinine en serumkalium wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

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 - Afdeling

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

Als symptomatische hypotensie zou optreden, moet een symptomatische behandeling worden ingesteld en de vitale parameters moeten gecontroleerd worden. De patiënt moet in rugligging worden gelegd met de benen omhoog. Als dit onvoldoende is, moet het plasmavolume aangevuld worden met behulp van infusie van bijvoorbeeld een isotone zoutoplossing. Als de hoger vermelde maatregelen onvoldoende zijn, kunnen sympathicomimetica worden toegediend. Candesartan wordt niet verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine-II-antagonisten, puur, ATC-code: C09CA06.

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

Candesartan veroorzaakt geen remming van ACE, dat angiotensine I omzet in angiotensine II en bradykinine afbreekt. Er is geen effect op ACE en geen potentiëring van bradykinine of substantie P. In gecontroleerde klinische studies waarin candesartan werd vergeleken met ACE-remmers, was de incidentie van hoest lager bij de patiënten die candesartan cilexetil kregen. Candesartan bindt zich niet aan andere hormoonreceptoren of ionenkanalen die van belang zijn bij de cardiovasculaire regulatie, en het blokkeert deze niet. Het antagonisme van de angiotensine II (AT₁) receptoren leidt tot dosisgerelateerde verhogingen van de renine-, angiotensine I- en angiotensine II-plasmaspiegels, en een daling van de aldosteronplasmaspiegel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Hypertensie

Bij hypertensie veroorzaakt candesartan een dosisafhankelijke en langdurige daling van de arteriële bloeddruk. De antihypertensieve werking is te wijten aan een verminderde systemische perifere vaatweerstand, zonder reflexe toename van de hartfrequentie. Er zijn geen aanwijzingen van een ernstige of overmatige 'first dose' hypotensie of een rebound effect na stopzetting van de behandeling.

Na toediening van een eenmalige dosis van candesartan cilexetil treedt het antihypertensief effect meestal binnen 2 uur op. Bij voortgezette behandeling wordt het grootste deel van het bloeddrukverlagend effect bij alle dosissen gewoonlijk binnen 4 weken bereikt en dit blijft gehandhaafd bij langdurige behandeling. Volgens een meta-analyse was het gemiddelde additionele effect van een dosisverhoging van 16 mg naar 32 mg eenmaal per dag gering. Rekening houdend met de interindividuele variabiliteit, kan een meer dan gemiddeld effect verwacht worden bij sommige patiënten. Candesartan cilexetil eenmaal per dag biedt een effectieve en gelijkmatige bloeddrukdaling over 24 uur, met minimale piek-dal-verschillen tijdens het doseringsinterval. Het antihypertensief effect en de verdraagbaarheid van candesartan en losartan werden vergeleken in twee gerandomiseerde, dubbelblinde studies bij in totaal 1268 patiënten met milde tot matige hypertensie. De bloeddrukdaling op moment van dal (systolisch/diastolisch) was 13,1/10,5 mmHg met candesartan cilexetil 32 mg eenmaal per dag en 10,0/8,7 mmHg met losartankalium 100 mg eenmaal per dag (verschil in bloeddrukdaling 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

De gelijktijdige toediening van candesartan cilexetil en hydrochloorthiazide veroorzaakt een additief bloeddrukverlagend effect. Een toegenomen bloeddrukverlagend effect wordt ook waargenomen als candesartan cilexetil wordt gecombineerd met amlodipine of felodipine.

Geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem blokkeren, hebben een minder uitgesproken antihypertensief effect bij negroïde patiënten (gewoonlijk een populatie met laag reninegehalte) dan bij niet-negroïde patiënten. Dit is ook het geval met candesartan. In een open-label klinische studie bij 5156 patiënten met diastolische hypertensie, was de bloeddrukdaling tijdens de behandeling met candesartan significant minder bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Candesartan verhoogt de renale doorbloeding; de glomerulaire filtratiesnelheid wordt niet beïnvloed of stijgt, terwijl de renale vasculaire weerstand en de filtratiefraction afnemen. In een klinische studie gedurende 3 maanden bij hypertensieve patiënten met type 2 diabetes mellitus en micro-albuminurie, verminderde de antihypertensieve behandeling met candesartan cilexetil de urinaire albumine-excretie (albumine/creatinine ratio, gemiddeld 30%, 95%CI 15-42%). Er zijn momenteel geen gegevens over het effect van candesartan op de progressie naar diabetische nefropathie.

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% was 80 jaar of ouder) met milde tot matige hypertensie die gedurende gemiddeld 3,7 jaar werden opgevolgd (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). De patiënten kregen Candesartan cilexetil of placebo en indien nodig werd andere antihypertensieve medicatie toegevoegd. 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, ernstige cardiovasculaire voorvallen (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal CVA en niet-fataal myocardinfarct). Er waren 26,7 voorvallen per 1000 patiëntjaren in de candesartan groep versus 30,0 voorvallen per 1000 patiëntjaren in de controlegroep (relatief risico 0,89, 95%CI 0,75 tot 1,06, $p = 0,19$).

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs

Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

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

VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

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

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen 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.

Hartfalen

De behandeling met candesartan cilexetil verlaagt de mortaliteit, vermindert hospitalisatie ten gevolge van hartfalen en verbetert de symptomen bij patiënten met een verminderde systolische linkerventrikel functie zoals werd getoond in het Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programma.

Dit placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeksprogramma bij patiënten met chronisch hartfalen (CHF) met NYHA functionele klasse II tot IV bestond uit 3 afzonderlijke studies: CHARM-Alternative (n=2028) bij patiënten met LVEF \leq 40% die niet behandeld werden met een ACE-remmer omwille van intolerantie (voornamelijk te wijten aan hoest, 72%), CHARM-Added (n=2548) bij patiënten met LVEF \leq 40% die behandeld werden met een ACE-remmer, en CHARM-Preserved (n=3023) bij patiënten met LVEF $>$ 40%. De patiënten onder optimale behandeling van CHF bij de baseline werden gerandomiseerd voor placebo of candesartan cilexetil (getitreerd van 4 mg of 8 mg eenmaal per dag tot 32 mg eenmaal per dag of de hoogste verdragen dosis, gemiddelde dosis 24 mg) en gedurende een mediane periode van 37,7 maanden opgevolgd. Na 6 maanden behandeling had 63% van de patiënten die nog steeds candesartan cilexetil innamen (89%), de streefdosis van 32 mg bereikt.

In CHARM-Alternative was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of eerste hospitalisatie ten gevolge van CHF significant verminderd met candesartan in vergelijking met placebo, hazard ratio (HR) 0,77 (95%CI: 0,67 tot 0,89, $p < 0,001$). Dit stemt overeen met een relatieve risicoreductie van 23%. Van de patiënten onder candesartan bereikte 33,0% (95%CI: 30,1 tot 36,0) dit eindpunt, versus 40,0% van de patiënten onder placebo (95%CI: 37,0 tot 43,1); het absolute verschil was 7,0% (95%CI: 11,2 tot 2,8). Om te voorkomen dat één patiënt overleed aan een cardiovasculair voorval of gehospitaliseerd moest worden voor hartfalen, moesten 14 patiënten behandeld worden voor de duur van de studie. Het samengestelde eindpunt van globale mortaliteit of eerste hospitalisatie ten gevolge van CHF was ook significant verminderd met candesartan, HR 0,80 (95%CI: 0,70 tot 0,92, $p=0,001$). Van de patiënten onder candesartan bereikte 36,6% (95%CI: 33,7 tot 39,7) dit eindpunt, versus 42,7% van de patiënten onder placebo (95%CI: 39,6 tot 45,8); het absolute verschil was 6,0% (95%CI: 10,3 tot 1,8). Zowel de componenten mortaliteit als morbiditeit (hospitalisatie ten gevolge van

CHF) van deze samengestelde eindpunten droegen bij tot de gunstige effecten van candesartan. De behandeling met candesartan cilexetil leidde tot een verbeterde NYHA functionele klasse ($p=0,008$).

In CHARM-Added was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of eerste hospitalisatie ten gevolge van CHF significant verminderd met candesartan in vergelijking met placebo, HR 0,85 (95%CI: 0,75 tot 0,96, $p=0,011$). Dit stemt overeen met een relatieve risicoreductie van 15%. Van de patiënten onder candesartan bereikte 37,9% (95%CI: 35,2 tot 40,6) dit eindpunt, versus 42,3% van de patiënten onder placebo (95%CI: 39,6 tot 45,1); het absolute verschil was 4,4% (95%CI: 8,2 tot 0,6). Om te voorkomen dat één patiënt overleed aan een cardiovasculair voorval of gehospitaliseerd moest worden voor hartfalen, moesten 23 patiënten behandeld worden voor de duur van de studie. Het samengestelde eindpunt van globale mortaliteit of eerste hospitalisatie ten gevolge van CHF was ook significant verminderd met candesartan, HR 0,87 (95%CI: 0,78 tot 0,98, $p=0,021$). Van de patiënten onder candesartan bereikte 42,2% (95%CI: 39,5 tot 45,0) dit eindpunt, versus 46,1% van de patiënten onder placebo (95%CI: 43,4 tot 48,9) ; het absolute verschil was 3,9% (95%CI: 7,8 tot 0,1). Zowel de componenten mortaliteit als morbiditeit (hospitalisatie ten gevolge van CHF) van deze samengestelde eindpunten droegen bij tot de gunstige effecten van candesartan. De behandeling met candesartan cilexetil leidde tot een verbeterde NYHA functionele klasse ($p=0,020$).

In CHARM-Preserved werd er geen statistisch significante reductie bereikt in het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of eerste hospitalisatie ten gevolge van CHF, HR 0,89 (95%CI: 0,77 tot 1,03, $p=0,118$).

In de drie afzonderlijke CHARM studies was de globale mortaliteit niet statistisch significant. De globale mortaliteit (alle oorzaken) werd echter ook geëvalueerd in gepoolde populaties, CHARM-Alternative en CHARM-Added, HR 0,88 (95%CI: 0,79 tot 0,98, $p=0,018$) en alle drie de studies, HR 0,91 (95%CI: 0,83 tot 1,00, $p=0,055$).

De gunstige effecten van candesartan waren consistent ongeacht leeftijd, geslacht en gelijktijdige medicatie. Candesartan was ook effectief bij patiënten die gelijktijdig zowel bètablokkers als ACE-remmers gebruikten, en het voordeel werd verkregen ongeacht of de in de behandelingsrichtlijnen aanbevolen streefdosis van ACE-remmers werd ingenomen of niet.

Bij patiënten met CHF en verminderde systolische linkerventrikel functie (linkerventrikel ejectiefraction, $LVEF \leq 40\%$) verlaagt candesartan de systemische vaatweerstand en de pulmonale capillaire wiggedruk; het verhoogt de plasmarenineactiviteit en angiotensine-II-concentratie, en verlaagt de aldosteronspiegels.

Pediatrische patiënten - hypertensie

De antihypertensieve effecten van candesartan werden geëvalueerd bij hypertensieve kinderen van 1 tot <6 jaar en van 6 tot <17 jaar in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, dosisbepalende studies gedurende 4 weken.

Bij kinderen van 1 tot <6 jaar werden 93 patiënten, waarvan 74% een nierziekte had, gerandomiseerd om een orale dosis van candesartan cilexetil suspensie 0,05, 0,20 of 0,40 mg/kg eenmaal per dag te krijgen. De primaire analysemethode was de helling van verandering van de systolische bloeddruk (SBD) in functie van de dosis. De SBD en de diastolische bloeddruk (DBD) waren gedaald met 6,0/5,2 tot 12,0/11,1 mmHg ten opzichte van de beginwaarden voor de drie dosissen candesartan cilexetil. Aangezien er geen placebogroep was, blijft de echte omvang van het bloeddrukverlagend effect echter onzeker, waardoor het moeilijk is om een conclusieve evaluatie te maken over de voordelen/risicobalans in deze leeftijdsgroep.

Bij kinderen van 6 tot <17 jaar werden 240 patiënten gerandomiseerd om placebo of lage, middelmatige of hoge dosissen candesartan cilexetil te krijgen in een verhouding 1: 2: 2: 2. Bij kinderen die < 50 kg

wogen, waren de dosissen van candesartan cilexetil 2, 8, of 16 mg eenmaal per dag. Bij kinderen die > 50 kg wogen, waren de dosissen van candesartan cilexetil 4, 16 of 32 mg eenmaal per dag. Candesartan in gepoolde dosissen verminderde de SBD zittend met 10,22 mmHg ($P < 0,0001$) en de DBD zittend ($P = 0,0029$) met 6,56 mmHg, ten opzichte van de beginwaarden. In de placebogroep was er ook een daling van 3,667 mmHg voor de SBD zittend ($p = 0,0074$) en 1,80 mmHg voor de DBD zittend ($p = 0,0992$) ten opzichte van de beginwaarden. Ondanks het grote placebo-effect, waren alle individuele dosissen candesartan (en alle gepoolde dosissen) significant superieur ten opzichte van placebo. De maximale respons in bloeddrukverlaging bij kinderen die minder en meer dan 50 kg wogen, werd bereikt met dosissen van 8 mg en 16 mg respectievelijk en het effect bereikte een plateau na dat punt.

Van de personen die ingesloten werden, waren 47% negroïde patiënten en 29% waren meisjes; de gemiddelde leeftijd +/- SD was 12,9 +/- 2,6 jaar. Bij kinderen van 6 tot < 17 jaar was er een trend tot een geringer effect op de bloeddruk bij negroïde dan niet-negroïde patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Na orale toediening wordt candesartan cilexetil omgezet in de actieve stof candesartan. De absolute biologische beschikbaarheid van candesartan bedraagt ongeveer 40% na een orale oplossing van candesartan cilexetil. De relatieve biologische beschikbaarheid van de tabletformulering in vergelijking met dezelfde orale oplossing bedraagt ongeveer 34% met een zeer kleine variabiliteit. De geschatte absolute biologische beschikbaarheid van de tablet bedraagt bijgevolg 14%. De gemiddelde piekserumconcentratie (C_{max}) wordt bereikt 3-4 uur na inname van de tablet. De serumconcentraties van candesartan stijgen lineair met toenemende dosissen binnen het therapeutisch dosisbereik. Er werden 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 is sterk gebonden aan plasmaproteïnen (meer dan 99%). Het schijnbare distributievolume van candesartan bedraagt 0,1 l/kg.

De biologische beschikbaarheid van candesartan wordt niet beïnvloed door voedsel.

Biotransformatie en eliminatie

Candesartan wordt voornamelijk onder ongewijzigde vorm uitgescheiden via de urine en de gal en wordt alleen in mindere mate geëlimineerd via metabolisme door de lever (CYP2C9). De beschikbare interactiestudies wijzen niet op een effect op CYP2C9 en CYP3A4. Op basis van *in vitro* gegevens wordt geen *in vivo* interactie verwacht met geneesmiddelen waarvan het metabolisme afhankelijk is van cytochroom P450 iso-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4. De terminale halfwaardetijd van candesartan bedraagt ongeveer 9 uur. Er treedt geen accumulatie op na herhaalde toediening.

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

Farmacokinetiek bij speciale patiëntgroepen

Bij ouderen (> 65 jaar) waren de C_{max} en AUC van candesartan met respectievelijk ongeveer 50% en 80% verhoogd, in vergelijking met jonge personen. De bloeddrukrespons en de incidentie van bijwerkingen zijn echter dezelfde na toediening van een bepaalde dosis van candesartan aan jonge en oudere patiënten (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornis waren de C_{max} en AUC van candesartan met respectievelijk ongeveer 50% en 70% toegenomen bij herhaalde toediening, maar de $t_{1/2}$ 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 eliminatiehalfwaardetijd van candesartan was ongeveer verdubbeld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. De AUC van candesartan bij patiënten die hemodialyse ondergaan, was vergelijkbaar met deze bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

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

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van candesartan werden geëvalueerd bij hypertensieve kinderen van 1 tot < 6 jaar en van 6 tot < 17 jaar in twee PK studies met enkelvoudige dosissen.

Bij kinderen van 1 tot < 6 jaar kregen 10 kinderen die 10 tot < 25 kg wogen, een enkelvoudige dosis van 0,2 mg/kg, orale suspensie. Er was geen correlatie tussen de C_{max} en de AUC met de leeftijd of het lichaamsgewicht. Er werden geen gegevens in verband met de klaring verzameld; bijgevolg is de mogelijkheid van een correlatie tussen de klaring en het gewicht/de leeftijd in deze populatie niet bekend.

Bij kinderen van 6 tot < 17 jaar kregen 22 kinderen een enkelvoudige dosis van een tablet van 16 mg. Er was geen correlatie tussen de C_{max} en de AUC met de leeftijd. Het gewicht lijkt echter significant gecorreleerd te zijn met de C_{max} ($p=0,012$) en de AUC ($p=0,011$). Er werden geen gegevens in verband met de klaring verzameld; bijgevolg is de mogelijkheid van een correlatie tussen de klaring en het gewicht/de leeftijd in deze populatie niet bekend.

Kinderen > 6 jaar hadden een blootstelling die vergelijkbaar was met volwassenen die dezelfde dosis kregen.

De farmacokinetiek van candesartan cilexetil werd niet onderzocht bij pediatrische patiënten < 1 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In klinisch relevante dosissen waren er geen aanwijzingen van systemische of doelorgaan toxiciteit. In preklinische veiligheidsstudies had candesartan effecten op de nieren en op de rode bloedcel parameters in hoge dosissen bij muizen, ratten, honden en apen. Candesartan veroorzaakte een afname van de rode bloedcel parameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet). Candesartan induceerde effecten op de nieren (zoals interstitiële nefritis, tubulaire distensie, basofiele tubuli; verhoogde plasmaconcentraties van ureum en creatinine) die secundair konden zijn aan het hypotensieve effect wat leidt tot veranderingen in de renale perfusie. Bovendien induceerde candesartan hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen. Er wordt aangenomen dat deze veranderingen het gevolg zijn van de farmacologische werking van candesartan. Bij therapeutische dosissen van candesartan bij de mens lijkt de hyperplasie/hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen niet relevant te zijn.

Foetotoxiciteit werd waargenomen tijdens de late zwangerschap (zie rubriek 4.6).

De gegevens van *in vitro* en *in vivo* mutageniciteitstesten wijzen erop dat candesartan geen mutagene of clastogene activiteit zal vertonen bij normaal klinisch gebruik. Er was geen bewijs van carcinogeniciteit.

In preklinische studies bij normotensieve neonatale en juveniele ratten veroorzaakte candesartan een daling van het lichaamsgewicht en het gewicht van het hart. Zoals bij volwassen dieren worden deze effecten beschouwd als een gevolg van de farmacologische werking van candesartan. In de laagste dosis van 10 mg/kg was de blootstelling aan candesartan 12- tot 78-maal de spiegels die waargenomen werden bij kinderen van 1 tot < 6 jaar die candesartan cilexetil kregen in een dosis van 0,2 mg/kg 7- tot 54-maal deze die waargenomen werden bij kinderen van 6 tot < 17 jaar die candesartan cilexetil kregen in een dosis van 16 mg. Aangezien een NOEL (no observed effect level) niet werd geïdentificeerd in deze studies, zijn de veiligheidsmarge voor de effecten op het hartgewicht en de klinische relevantie van deze bevinding onbekend.

Het renine-angiotensine-aldosteron-systeem speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van de nieren in utero. De blokkering van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem bleek te leiden tot een abnormale ontwikkeling van de nieren bij zeer jonge muizen. De toediening van geneesmiddelen die rechtstreeks werken op het renine-angiotensine-aldosteron-systeem kan de normale ontwikkeling van de nieren beïnvloeden. Daarom zouden kinderen jonger dan 1 jaar candesartan niet mogen krijgen (zie rubriek 4.3).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Voorgegelatineerd maïszetmeel
Povidon K-30
Carmellosecalcium
Microkristallijne cellulose (E460)
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Poloxameer 188
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Aluminium/PVC – PVC/PVAC/Aluminium/OPA-blisterverpakkingen.
Verpakkingsgrootten: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1 eenheidsdosis blisterverpakkingen (ziekenhuisverpakking), 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 & 300 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

8 mg: BE407976
16 mg: BE407985
32 mg: BE407994

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/12/2011
Datum van verlenging van de vergunning: 22/03/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 04/2022
Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2022