

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Candesartan Eurogenerics 8 mg tabletten
Candesartan Eurogenerics 16 mg tabletten
Candesartan Eurogenerics 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

Elke tablet bevat 129,80 mg lactosemonohydraat.
Elke tablet bevat tot 0,36 mg natrium.
Elke tablet bevat 121,80 mg lactosemonohydraat.
Elke tablet bevat tot 0,36 mg natrium.
Elke tablet bevat 243,60 mg lactosemonohydraat.
Elke tablet bevat tot 0,73 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Candesartan Eurogenerics 8mg-tabletten zijn witte, biconvexe tabletten met een breukstreep aan één zijde en de markering C8 op dezelfde zijde.
Candesartan Eurogenerics 16mg-tabletten zijn witte, biconvexe tabletten met een breukstreep aan één zijde en de markering C16 op dezelfde zijde.
Candesartan Eurogenerics 32mg-tabletten zijn witte, biconvexe tabletten met een breukstreep aan één zijde en de markering C32 op dezelfde zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Candesartan Eurogenerics is geïndiceerd voor de:

- behandeling van primaire hypertensie bij volwassenen.
- behandeling van hypertensie bij kinderen en adolescenten van 6 tot < 18 jaar.
- behandeling van volwassen patiënten met hartfalen en een verminderde systolische linkerventrikelfunctie (linkerventrieklejectiefraction $\leq 40\%$), wanneer angiotensineconversie-enzymremmers (ACE-remmers) niet verdragen worden, of als toegevoegde therapie bij ACE-remmers bij patiënten met symptomatisch hartfalen, ondanks een optimale behandeling, wanneer mineralocorticoïdreceptorantagonisten niet verdragen worden (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering bij hypertensie

De aanbevolen aanvangsdosis en gebruikelijke onderhoudsdosis van Candesartan Eurogenerics bedraagt 8 mg eenmaal per dag.

Het maximale antihypertensieve effect wordt bereikt binnen 4 weken. Bij sommige patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is, mag de dosis verhoogd worden tot 16 mg eenmaal per dag en tot maximum 32 mg eenmaal per dag. De behandeling moet aangepast worden naargelang de respons van de bloeddruk.

Candesartan Eurogenerics mag ook samen met andere antihypertensiva worden toegediend (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). Bij toevoeging van hydrochloorthiazide werd een additioneel antihypertensief effect aangetoond met verschillende doses van Candesartan Eurogenerics.

Bejaarde patiënten

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet nodig bij bejaarde patiënten.

Patiënten met intravasculaire volumedepletie

Een aanvangsdosis van 4 mg kan overwogen worden bij patiënten met een risico op hypotensie, zoals patiënten met een mogelijke volumedepletie (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie

De aanvangsdosis bedraagt 4 mg bij patiënten met nierinsufficiëntie, inclusief hemodialysepatiënten. De dosis moet getitreerd worden rekening houdend met de respons. De ervaring bij patiënten met zeer ernstige of terminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 15 ml/min) (zie rubriek 4.4) is beperkt.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie wordt een aanvangsdosis van 4 mg eenmaal per dag aanbevolen. De dosis kan aangepast worden rekening houdend met de respons. Candesartan Eurogenerics is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en/of cholestase (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Patiënten van het zwarte ras

Het antihypertensieve effect van candesartan is minder uitgesproken bij patiënten van het zwarte ras dan bij patiënten van een ander ras. Bijgevolg kan een dosisverhoging van Candesartan Eurogenerics en gelijktijdige behandeling vaker nodig zijn voor de bloeddrukcontrole bij patiënten van het zwarte ras dan bij patiënten van een ander ras (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten van 6 tot < 18 jaar:

De aanbevolen aanvangsdosis is 4 mg eenmaal daags.

- Voor patiënten die minder dan 50 kg wegen: Bij patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is, kan de dosis worden verhoogd tot maximum 8 mg eenmaal daags.
- Voor patiënten die 50 kg of meer wegen: Bij patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is, kan de dosis worden verhoogd tot 8 mg eenmaal daags en daarna tot 16 mg eenmaal daags indien nodig (zie rubriek 5.1).

Doses van meer dan 32 mg werden niet bestudeerd bij pediatrische patiënten.

Het maximale antihypersentieve effect wordt bereikt binnen 4 weken.

Voor kinderen met mogelijk intravasculaire volumedepletie (bijv. patiënten behandeld met diuretica, in het bijzonder diegene met een verstoorde nierfunctie), dient de behandeling met Candesartan Eurogenerics opgestart te worden onder nauwgezet medisch toezicht en dient een lagere aanvangsdosis dan de hierboven vermelde gewone aanvangsdosis te worden overwogen (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).

Pediatrische patiënten van het zwarte ras

Het antihypertensieve effect van candesartan is minder uitgesproken bij patiënten van het zwarte ras dan bij patiënten van een ander ras (zie rubriek 5.1).

Kinderen jonger dan 1 jaar tot < 6 jaar

De veiligheid en doeltreffendheid bij kinderen van 1 jaar tot < 6 jaar werden niet vastgesteld. De gegevens die momenteel beschikbaar zijn, worden beschreven in rubriek 5.1, maar doseringsadvies kan niet gegeven worden.

Candesartan Eurogenerics is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 4.3).

Dosering bij hartfalen

De gewoonlijk aanbevolen aanvangsdosis van Candesartan Eurogenerics is 4 mg eenmaal per dag. Dosistitratie naar de richtdosis van 32 mg eenmaal per dag (maximale dosis) of de hoogst verdragen dosis gebeurt via verdubbeling van de dosis met intervallen van minstens 2 weken (zie rubriek 4.4). Bij de evaluatie van patiënten met hartfalen dient altijd de nierfunctie te worden gecontroleerd, inclusief opvolging van de serumspiegels van creatinine en kalium. Candesartan Eurogenerics kan worden toegediend met andere behandelingen voor hartfalen inclusief ACE-remmers, bètablokkers, diuretica en digitalis of een combinatie van deze geneesmiddelen. Candesartan Eurogenerics kan gelijktijdig worden toegediend met een ACE-remmer bij patiënten met symptomatisch hartfalen ondanks een optimale standaardbehandeling voor hartfalen wanneer mineralocorticoïdreceptorantagonisten niet verdragen worden. De combinatie van een ACE-remmer, een kaliumsparend diureticum (bijv. spironolacton) en Candesartan Eurogenerics wordt niet aanbevolen en dient alleen te worden overwogen na een zorgvuldige afweging van de mogelijke voordelen en risico's (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

Bijzondere patiëntenpopulaties

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet nodig voor bejaarde patiënten of bij patiënten met intravasculaire volumedepletie of nierinsufficiëntie of lichte tot matige leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van candesartan bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld voor de behandeling van hartfalen. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Candesartan Eurogenerics dient eenmaal per dag, met of zonder voedsel, ingenomen te worden. De biologische beschikbaarheid van candesartan wordt niet door voedsel beïnvloed.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor candesartan cilexetil 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 leverinsufficiëntie en/of cholestase.
- Kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 5.3).
- Het gelijktijdige gebruik van candesartan met aliskiren-bevattende middelen 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

Nierinsufficiëntie

Zoals met andere inhibitoren van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem kunnen wijzigingen van de nierfunctie verwacht worden bij gevoelige patiënten die met Candesartan Eurogenerics worden behandeld.

Wanneer Candesartan Eurogenerics gebruikt wordt bij hypertensieve patiënten met nierinsufficiëntie, is het aanbevolen de serumspiegels van kalium en creatinine regelmatig te controleren. De ervaring bij patiënten met zeer ernstige of terminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 15 ml/min) is beperkt. Bij deze patiënten moet Candesartan Eurogenerics zorgvuldig getitreerd worden met een grondige opvolging van de bloeddruk.

De evaluatie van patiënten met hartfalen zou regelmatige controle van de nierfunctie moeten omvatten, in het bijzonder bij bejaarde patiënten van 75 jaar of ouder en bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Tijdens dosistitratie met Candesartan Eurogenerics is opvolging van de serumspiegels van kalium en creatinine aanbevolen. In klinische studies over hartfalen werden geen patiënten met een serumcreatininegehalte > 265 µmol/l (> 3 mg/dl) opgenomen.

Gebruik bij pediatrische patiënten met inbegrip van patiënten met nierinsufficiëntie

Candesartan werd niet bestudeerd bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid van minder dan 30 ml/min/1,73 m² (zie rubriek 4.2).

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

Er werd aangetoond dat het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) verhoogt. 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 mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

Combinatietherapie met een ACE-remmer bij hartfalen

Het risico op bijwerkingen, in het bijzonder hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) kan toenemen wanneer candesartan wordt gebruikt in combinatie met een ACE-remmer. Drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een mineralocorticoïdreceptorantagonist en candesartan wordt ook niet aanbevolen. Het gebruik van deze combinaties dient onder supervisie van een specialist plaats te vinden en de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk moeten regelmatig worden gecontroleerd.

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

Hemodialyse

Tijdens dialyse kan de bloeddruk bijzonder gevoelig zijn voor AT₁-receptorblokkade als gevolg van een verminderd plasmavolume en activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Daarom moet Candesartan Eurogenerics nauwkeurig getitreerd worden met een grondige monitoring van de bloeddruk bij hemodialysepatiënten.

Stenose van de arteria renalis

Geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden, zoals angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's), kunnen de bloedspiegel van ureum en de serumspiegel van creatinine verhogen bij patiënten met een bilaterale stenose van de arteria renalis of een stenose van de arteria renalis bij één nier.

Niertransplantatie

Er is geen ervaring met de toediening van candesartan bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan.

Hypotensie

Hypotensie kan optreden tijdens behandeling met Candesartan Eurogenerics bij patiënten met hartfalen. Het kan eveneens voorkomen bij hypertensieve patiënten met intravasculaire volumedepletie, zoals patiënten die hoge doses diuretica krijgen. Voorzichtigheid is geboden bij het starten van de behandeling en er moet geprobeerd worden hypovolemie te corrigeren.

Voor kinderen met mogelijke intravasculaire volumedepletie (bijv. patiënten behandeld met diuretica, in het bijzonder diegene met een verstoorde nierfunctie), dient de behandeling met candesartan opgestart te worden onder nauwgezet medisch toezicht en dient een lagere aanvangsdosering te worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Anesthesie en chirurgie

Tijdens anesthesie en chirurgie kan hypotensie optreden bij patiënten die met angiotensine-II-receptorantagonisten worden behandeld, wegens blokkade van het renine-angiotensinesysteem. Zeer zelden kan de hypotensie zo ernstig zijn dat toediening van intraveneuze vloeistoffen en/of vasopressoren gerechtvaardigd is.

Stenose van de aorta- en de mitralisklep (obstructieve hypertrofische cardiomyopathie)

Zoals met andere vasodilatoren is bijzondere voorzichtigheid aangewezen bij patiënten die lijden aan een hemodynamisch significante stenose van de aorta- of mitralisklep of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme reageren doorgaans niet op antihypertensiva die werken door inhibitie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Het gebruik van Candesartan Eurogenerics wordt bij deze patiënten bijgevolg niet aanbevolen.

Hyperkaliëmie

Gelijktijdig gebruik van Candesartan Eurogenerics met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten of andere geneesmiddelen die de kaliumspiegels kunnen verhogen (bijv. heparine, co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol), kan tot een toename van de kaliumserumspiegel leiden bij hypertensieve patiënten. De kaliumspiegel dient op gepaste wijze te worden gecontroleerd.

Bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met Candesartan Eurogenerics, kan hyperkaliëmie voorkomen. Regelmatige controle van de kaliumserumspiegel wordt aanbevolen. De combinatie van een ACE-remmer, een kaliumsparend diureticum (bijv. spironolacton) en Candesartan Eurogenerics wordt niet aanbevolen en dient alleen te worden overwogen na een zorgvuldige afweging van de mogelijke voordelen en risico's.

Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, waaronder candesartan (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van candesartan worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

Algemeen

Bij patiënten van wie de vaattonus en nierfunctie overwegend afhankelijk zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijv. patiënten met ernstige congestieve hartinsufficiëntie of een onderliggende nieraandoening met inbegrip van een stenose van de arteria renalis), werd behandeling met andere geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden, in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acute nierinsufficiëntie. De mogelijkheid van

soortgelijke effecten met AIIRA's kan niet worden uitgesloten. Zoals met elk antihypertensivum kan overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met een ischemische cardiopathie of een ischemische cerebrovasculaire aandoening tot een myocardinfarct of een beroerte leiden.

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

Zwangerschap

AIIRA's mogen niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overgezet worden op andere antihypertensieve behandelingen met een aangetoond veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met AIIRA's noodzakelijk wordt geacht. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met AIIRA's onmiddellijk te worden gestaakt en moet, indien nodig, een alternatieve therapie worden opgestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Patiënten die al voor het eerst gemenstrueerd hebben, dienen regelmatig op mogelijke zwangerschap gecontroleerd te worden. Er dient gepaste informatie te worden verstrekt en/of actie te worden ondernomen om het risico van blootstelling tijdens de zwangerschap te voorkomen (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Candesartan Eurogenerics bevat lactose en natrium

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Stoffen die in klinische farmacokinetische studies werden bestudeerd zijn o.a. hydrochloorthiazide, warfarine, digoxine, orale contraceptiva (bijv. ethinyloestradiol/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipine en enalapril. Er werden geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen met deze geneesmiddelen.

Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten of andere geneesmiddelen die de kaliumspiegels kunnen verhogen (bijv. heparine), kan de kaliumserumspiegel verhogen. De kaliumspiegel dient op gepaste wijze te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Bij gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers werd een omkeerbare stijging van de serumconcentratie van lithium en van de toxiciteit gemeld. Een gelijkaardig effect kan zich voordoen met AIIRA's. Gelijktijdig gebruik van candesartan en lithium wordt niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk blijkt, wordt zorgvuldige controle van de serumconcentratie van lithium aanbevolen.

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

Net zoals met ACE-remmers kan gelijktijdige toediening van AIIRA's en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen en een verhoging van de kaliumserumspiegel, vooral bij patiënten met een bestaande verminderde nierfunctie. De combinatie dient met voorzichtigheid te worden toegediend, vooral bij bejaarden. Patiënten dienen voldoende te worden gehydrateerd en de nierfunctie dient te worden gecontroleerd na de start van de gelijktijdige behandeling en periodiek daarna.

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

Pediatrische patiënten

Interactiestudies werden enkel uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Er zijn geen eenduidige epidemiologische aanwijzingen ten aanzien van de teratogeniteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een lichte toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische data beschikbaar zijn over het risico met AIIRA's, bestaat de mogelijkheid dat deze klasse van geneesmiddelen een vergelijkbaar risico heeft. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten overschakelen op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de AIIRA-therapie noodzakelijk wordt geacht. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met AIIRA's onmiddellijk te worden gestopt en, indien nodig, moet een alternatieve therapie worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan AIIRA's gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap foetale toxiciteit (afgenomen nierfunctie, oligohydramnie, vertraagde schedelossificatie) en neonatale toxiciteit (renale disfunctie, hypotensie, hyperkaliëmie) bij de mens kan veroorzaken (zie rubriek 5.3).

Indien blootstelling aan AIIRA's vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Zuigelingen waarvan de moeder AIIRA-therapie heeft gekregen, dienen nauwlettend geobserveerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Aangezien er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Candesartan Eurogenerics tijdens het geven van borstvoeding, wordt Candesartan Eurogenerics niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een beter bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, in het bijzonder wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

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

Er werden geen studies uitgevoerd naar de effecten van candesartan op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Men moet er echter rekening mee houden dat soms duizeligheid of vermoeidheid kan optreden tijdens de behandeling met Candesartan Eurogenerics.

4.8 Bijwerkingen

Behandeling van hypertensie

In gecontroleerde klinische studies waren de bijwerkingen licht en voorbijgaand van aard. De totale frequentie van bijwerkingen was niet gecorreleerd met de dosis of met de leeftijd. Stopzettingen van de behandeling wegens bijwerkingen waren vergelijkbaar met candesartan cilexetil (3,1 %) en placebo (3,2 %).

In een gepoolde analyse van data uit klinisch onderzoek met hypertensieve patiënten werden de bijwerkingen van candesartan cilexetil gedefinieerd op basis van een incidentie van de bijwerkingen met candesartan cilexetil van ten minste 1 % of hoger dan de incidentie gezien met placebo. Volgens deze definitie werden duizeligheid/vertigo, hoofdpijn en luchtweginfecties het vaakst gemeld.

De onderstaande tabel geeft de bijwerkingen afkomstig van klinische studies en postmarketingervaring weer.

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

| Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerking |
|---|-------------------|---|
| <i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i> | Vaak | Infectie van de luchtwegen |
| <i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i> | Zeer zelden | Leukopenie, neutropenie en agranulocytose |
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i> | Zeer zelden | Hyperkaliëmie, hyponatriëmie |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i> | Vaak | Duizeligheid/vertigo, hoofdpijn |
| <i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> | Zeer zelden | Hoesten |
| <i>Maagdarmstelselaandoeningen</i> | Zeer zelden | Misselijkheid, intestinaal angio-oedeem |
| | Niet bekend | Diarree |
| <i>Lever- en galaandoeningen</i> | Zeer zelden | Verhoogde leverenzymwaarden, abnormale leverfunctie of hepatitis |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i> | Zeer zelden | Angio-oedeem, rash, urticaria, pruritus |
| <i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i> | Zeer zelden | Rugpijn, artralgie, myalgie |
| <i>Nier- en urinewegaandoeningen</i> | Zeer zelden | Verminderde nierfunctie, inclusief nierfalen bij daarvoor gevoelige patiënten (zie rubriek 4.4) |

Laboratoriumbevindingen

Over het algemeen oefende candesartan cilexetil geen klinisch belangrijke invloed uit op de standaard laboratoriumwaarden. Zoals voor andere inhibitoren van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem werden geringe afnames in hemoglobine waargenomen. Routinecontrole van de laboratoriumwaarden is gewoonlijk niet nodig bij patiënten die Candesartan Eurogenerics krijgen. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is periodieke monitoring van de kaliumserumspiegels en de creatininespiegels echter aanbevolen.

Pediatrie patiënten

De veiligheid van candesartan cilexetil werd opgevolgd bij 255 hypertensieve kinderen en adolescenten van 6 tot < 18 jaar oud, gedurende een vier weken durende klinische werkzaamheidsstudie en een 1 jaar open label studie (zie rubriek 5.1). Voor bijna alle verschillende systeem/orgaanklassen is de frequentie van bijwerkingen bij kinderen «vaak/soms». Terwijl de aard en ernst van de bijwerkingen vergelijkbaar zijn met die bij volwassenen (zie de tabel hierboven), is de frequentie van alle bijwerkingen hoger bij kinderen en adolescenten, in het bijzonder:

- Hoofdpijn, duizeligheid en infecties van de bovenste luchtwegen treden «zeer vaak» (d.w.z. $\geq 1/10$) op bij kinderen en «vaak» ($\geq 1/100$, $< 1/10$) bij volwassenen.
- Hoest treedt «zeer vaak» (d.w.z. $> 1/10$) op bij kinderen en «zeer zelden» ($< 1/10.000$) bij volwassenen.
- Rash treedt «vaak» (d.w.z. $\geq 1/100$, $< 1/10$) op bij kinderen en «zeer zelden» ($< 1/10.000$) bij volwassenen.
- Hyperkaliëmie, hyponatriëmie en een abnormale leverfunctie treden «soms» ($\geq 1/1.000$, $<$

- 1/100) op bij kinderen en «zeer zelden» (< 1/10.000) bij volwassenen.
- Sinusaritmie, nasofaryngitis, pyrexie treden «vaak» (d.w.z. $\geq 1/100$, < 1/10) op en orofaryngeale pijn treedt «zeer vaak» (dwz $\geq 1/10$) op bij kinderen, maar geen van deze bijwerkingen werd gerapporteerd bij volwassenen. Het betreft hier echter tijdelijke en wijdverspreide kinderziekten.

Het globale veiligheidsprofiel voor candesartan cilexetil bij pediatrie patiënten verschilt niet significant van het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

Behandeling van hartfalen

Het bijwerkingenprofiel van candesartan cilexetil bij volwassen patiënten met hartfalen was in overeenstemming met de farmacologie van het geneesmiddel en de gezondheidstoestand van de patiënten. In het klinische onderzoeksprogramma CHARM, waarin candesartan cilexetil tot doses van 32 mg (n=3803) werd vergeleken met placebo (n=3796), stopte 21,0 % van de patiënten in de candesartan cilexetilgroep en 16,1 % van de patiënten in de placebogroep de behandeling wegens bijwerkingen. De meest gemelde bijwerkingen waren hyperkaliëmie, hypotensie en verminderde nierfunctie. Deze bijwerkingen traden vaker op bij patiënten ouder dan 70 jaar, diabetici, of mensen die andere geneesmiddelen kregen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden, in het bijzonder een ACE-remmer en/of spironolacton.

De onderstaande tabel geeft de bijwerkingen afkomstig van klinische studies en postmarketingervaring weer.

| Systeem/orgaanklasse | 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 | Hoesten |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Zeer zelden | Misselijkheid, intestinaal angio-oedeem |
| | Niet bekend | Diarree |
| Lever- en galaandoeningen | Zeer zelden | Verhoogde leverenzymwaarden, abnormale leverfunctie of hepatitis |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Zeer zelden | Angio-oedeem, rash, urticaria, pruritus |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Zeer zelden | Rugpijn, artralgie, myalgie |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Vaak | Verminderde nierfunctie, inclusief nierfalen bij daarvoor gevoelige patiënten (zie rubriek 4.4) |

Laboratoriumbevindingen

Hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie komen vaak voor bij patiënten die met candesartan cilexetil worden behandeld voor de indicatie van hartfalen. Regelmatige controle van de serumcreatinine- en serumkaliumspiegel 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:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Symptomen

Op basis van farmacologische overwegingen is de voornaamste uiting van een overdosering waarschijnlijk symptomatische hypotensie en duizeligheid. In individuele gevallen van overdosering (tot 672 mg candesartan cilexetil) bij volwassenen, herstelden de patiënten zonder blijvende letsels.

Behandeling

Mocht symptomatische hypotensie optreden, moet symptomatische behandeling worden ingesteld en de vitale functies worden gecontroleerd. De patiënt dient te worden neergelegd in rugligging met de benen omhoog. Indien dit niet volstaat, moet het plasmavolume worden verhoogd door een infuus met bijvoorbeeld een isotonische zoutoplossing. Indien de bovenvermelde maatregelen niet volstaan, kunnen sympathicomimetica worden toegediend.

Candesartan wordt niet verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Angiotensine-II-antagonisten, gewoon, ATC-code: C09CA06

Werkingsmechanisme

Angiotensine II is het primaire vasoactieve hormoon in het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en speelt een rol in de pathofysiologie van hypertensie, hartfalen en andere cardiovasculaire aandoeningen. Het speelt ook een rol in de pathogenese van hypertrofie en aantasting van de doelorganen. 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 AT₁-receptor (type 1-receptor).

Farmacodynamische eigenschappen

Candesartan cilexetil is een prodrug geschikt voor oraal gebruik. Het wordt snel omgezet in de werkzame stof candesartan door esterhydrolyse tijdens absorptie vanuit het maagdarmkanaal. Candesartan is een AIIRA, selectief voor de AT₁-receptoren, met een sterke binding aan en een langzaam vrijkomen van de receptor. Het heeft geen enkele agonistische activiteit.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Hypertensie

Bij hypertensie veroorzaakt candesartan een dosisafhankelijke en langdurige daling van de arteriële bloeddruk. De antihypertensieve werking is het gevolg van de daling van de systemische perifere weerstand zonder reflectoire toename van de hartfrequentie. Er zijn geen aanwijzingen voor een

belangrijke of overmatige hypotensie na toediening van de eerste dosis of voor een reboundeffect na stopzetting van de behandeling.

Na toediening van één enkele dosis candesartan cilexetil treedt het antihypertensieve effect doorgaans binnen 2 uur op. Bij continue behandeling wordt de bloeddrukdaling grotendeels, ongeacht de dosis, doorgaans binnen vier weken bereikt en blijft deze behouden bij langdurige behandeling. Volgens een meta-analyse was het gemiddeld bijkomende effect van een dosisverhoging van 16 mg naar 32 mg eenmaal per dag gering. Gezien de interindividuele variabiliteit kan een sterker effect dan gemiddeld verwacht worden bij sommige patiënten. Candesartan cilexetil eenmaal daags leidt tot een doeltreffende en gelijkmatige daling van de bloeddruk over 24 uur, met een klein verschil tussen het maximale effect en het laagste effect in het interval tussen twee doses. Het antihypertensieve effect en tolerantie van candesartan en losartan werden vergeleken in twee gerandomiseerde, dubbelblinde studies bij een totaal van 1268 patiënten met lichte tot matige hypertensie. De dal bloeddrukverlaging (systolisch/diastolisch) was 13,1/10,5 mmHg met candesartan cilexetil 32 mg eenmaal per dag en 10,0/8,7 mmHg met kaliumlosartan 100 mg eenmaal per dag (verschil in bloeddrukverlaging 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Als candesartan cilexetil gecombineerd wordt met hydrochloorthiazide, is de bloeddrukdaling additief. Een verhoogd bloeddrukverlagende effect wordt ook gezien bij gelijktijdige toediening van candesartan cilexetil met amlodipine of felodipine.

Geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem blokkeren, hebben een minder uitgesproken antihypertensief effect bij patiënten van het zwarte ras (die meestal een lage reninestatus hebben) dan bij patiënten van een ander ras. Dit is ook het geval voor candesartan. In een open label klinische experimentele studie bij 5156 patiënten met diastolische hypertensie was de bloeddrukverlaging tijdens behandeling met candesartan significant lager bij patiënten van het zwarte ras dan bij patiënten van een ander ras (14,4/10,3 mmHg versus 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Candesartan verhoogt de renale doorbloeding. De glomerulaire filtratiesnelheid blijft ongewijzigd of neemt toe, terwijl de renale vaatweerstand en de filtratiefraction dalen. In een 3 maanden durende klinische studie bij hypertensiepatiënten met diabetes mellitus type 2 en microalbuminurie verminderde een antihypertensieve behandeling met candesartan cilexetil de urinaire albumine-excretie (albumine/creatinine verhouding gemiddeld 30 %, 95 % BI: 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 daags op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit werden geëvalueerd in een gerandomiseerd klinisch onderzoek met 4937 bejaarde patiënten (70–89 jaar, waarvan 21 % 80 jaar of ouder) met lichte tot matige hypertensie, die gedurende gemiddeld 3,7 jaar gevolgd werden (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Patiënten kregen candesartan of placebo toegediend met, indien nodig, andere additieve antihypertensieve medicatie. De bloeddruk werd gereduceerd van 166/90 tot 145/80 mmHg in de candesartangroep en van 167/90 tot 149/82 mmHg in de controlegroep. Statistisch was er geen significant verschil in het primaire eindpunt, ernstige cardiovasculaire voorvallen (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fatale beroerte en niet-fataal myocardinfarct). Er waren 26,7 voorvallen per 1000 patiëntjaren in de candesartangroep tegenover 30,0 voorvallen per 1000 patiëntjaren in de controlegroep (relatief risico 0,89, 95 % BI: 0,75 tot 1,06, $p = 0,19$).

Pediatrische patiënten - hypertensie

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

Bij de kinderen van 1 tot < 6 jaar werden 93 patiënten, waarvan 74 % met nierziekte, gerandomiseerd om eenmaal daags een orale dosis van candesartan cilexetil als suspensie van 0,05, 0,20 of 0,40 mg/kg te krijgen. De primaire analysemethode was de helling van de veranderingscurve in de systolische bloeddruk (systolic blood pressure, SBP) in functie van de dosis. De SBP en de diastolische bloeddruk (diastolic blood pressure, DBP) daalden 6,0/5,2 tot 12,0/11,1 mmHg ten opzichte van de baseline met

alle drie de doses candesartan cilexetil. Aangezien er echter geen placebogroep was, blijft de werkelijke omvang van het effect op de bloeddruk onzeker, wat een beslissende beoordeling van de batenrisicoverhouding in deze leeftijdsgroep moeilijk maakt.

Bij de kinderen van 6 tot < 17 jaar werden 240 patiënten gerandomiseerd om ofwel placebo ofwel een lage, medium of hoge dosis candesartan cilexetil in een verhouding van 1:2:2:2 te krijgen. Voor kinderen die minder dan 50 kg wogen, waren de doses candesartan cilexetil 2, 8 of 16 mg eenmaal daags. Bij kinderen die meer dan 50 kg wogen, waren de doses candesartan cilexetil 4, 16 of 32 mg eenmaal daags. Candesartan in gepoolde doses verlaagde de SiSBP met 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) en de SiDBP ($P = 0,0029$) met 6,6 mmHg ten opzichte van de baseline. In de placebogroep was er ook een daling van 3,7 mmHg in de SiSBP ($p = 0,0074$) en 1,80 mmHg voor de SiDBP ($p = 0,0992$) ten opzichte van de baseline. Ondanks het grote placebo-effect waren alle afzonderlijke doses candesartan (en alle gepoolde doses) aanzienlijk superieur aan placebo. De maximale respons in de daling van de bloeddruk bij kinderen onder en boven de 50 kg werd bereikt bij doses van respectievelijk 8 mg en 16 mg en het effect stagneerde na dat punt. Van de kinderen die aan de studie deelnamen waren 47 % patiënten van het zwarte ras en 29 % meisjes; de gemiddelde leeftijd +/- SD was 12,9 +/- 2,6 jaar.

Bij de kinderen van 6 tot < 17 jaar bestond een tendens waarbij het effect op de bloeddruk minder groot was bij patiënten van het zwarte ras dan bij patiënten van een ander ras.

Hartfalen

Behandeling met candesartan cilexetil verlaagt de mortaliteit, vermindert de hospitalisatie als gevolg van hartfalen en verbetert de symptomen bij patiënten met een systolische dysfunctie van het linkerventrikel zoals blijkt uit het onderzoeksprogramma Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM).

Dit placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeksprogramma bij patiënten met chronisch hartfalen (CHF) met NYHA functionele klasse II tot IV bestond uit drie afzonderlijke studies: CHARM-Alternative ($n = 2028$) bij patiënten met $LVEF \leq 40\%$ die niet met een ACE-remmer werden behandeld wegens intolerantie (voornamelijk wegens hoest, 72 %), CHARM-Added ($n = 2548$) bij patiënten met $LVEF \leq 40\%$ en behandeld met een ACE-remmer, en CHARM-Preserved ($n = 3023$) bij patiënten met $LVEF > 40\%$. Patiënten op optimale CHF-behandeling bij de start werden gerandomiseerd naar placebo of naar candesartan cilexetil (getitreerd van 4 mg of 8 mg eenmaal per dag tot 32 mg eenmaal per dag, of de hoogst verdragen dosis, gemiddelde dosis 24 mg) en werden gevolgd gedurende gemiddeld 37,7 maanden. Na 6 maanden behandeling nam 63 % van de patiënten die nog steeds candesartan cilexetil namen (89 %) de richtdosis van 32 mg.

In CHARM-Alternative was het gecombineerde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of eerste hospitalisatie voor CHF significant verlaagd met candesartan in vergelijking met placebo (hazard ratio (HR) 0,77, 95 % BI: 0,67 tot 0,89, $p < 0,001$). Dit komt overeen met een relatieve risicoreductie van 23 %. 33,0 % (95 % BI: 30,1 tot 36,0) van de patiënten onder candesartan en 40,0 % (95 % BI: 37,0 tot 43,1) van de patiënten onder placebo bereikten dit eindpunt, het absoluut verschil was 7,0 % (95 % BI: 11,2 tot 2,8). Veertien patiënten dienden behandeld te worden tijdens de duur van de studie om te voorkomen dat één patiënt zou sterven ten gevolge van een cardiovasculair voorval of diende te worden gehospitaliseerd voor de behandeling van hartfalen. Het gecombineerde eindpunt van totale mortaliteit (alle oorzaken) of eerste hospitalisatie voor CHF was eveneens significant verlaagd met candesartan (HR 0,80, 95 % BI: 0,70 tot 0,92, $p = 0,001$). 36,6 % (95 % BI: 33,7 tot 39,7) van de patiënten onder candesartan en 42,7 % (95 % BI: 39,6 tot 45,8) van de patiënten onder placebo bereikten dit eindpunt, het absolute verschil was 6,0 % (95 % BI: 10,3 tot 1,8). Zowel de component mortaliteit als de component morbiditeit (CHF-hospitalisatie) van deze gecombineerde eindpunten droeg bij tot het gunstige effect van candesartan. De behandeling met candesartan cilexetil resulteerde in een verbeterde NYHA functionele klasse ($p = 0,008$).

In CHARM-Added was het gecombineerde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of eerste hospitalisatie voor CHF significant verlaagd met candesartan in vergelijking met placebo (HR 0,85, 95 % BI: 0,75 tot 0,96, $p = 0,011$). Dit komt overeen met een relatieve risicoreductie van 15 %. 37,9 % (95 % BI: 35,2 tot 40,6) van de patiënten onder candesartan en 42,3 % (95 % BI: 39,6 tot 45,1) van de

patiënten onder placebo bereikten dit eindpunt, het absolute verschil was 4,4 % (95 % BI: 8,2 tot 0,6). Drieëntwintig patiënten dienden behandeld te worden tijdens de duur van de studie om te voorkomen dat één patiënt zou sterven ten gevolge van een cardiovasculair voorval of diende te worden gehospitaliseerd voor de behandeling van hartfalen. Het gecombineerde eindpunt van totale mortaliteit (alle oorzaken) of eerste hospitalisatie voor CHF was eveneens significant verlaagd met candesartan, HR 0,87 (95 % BI: 0,78 tot 0,98, $p=0,021$). 42,2 % (95 % BI: 39,5 tot 45,0) van de patiënten onder candesartan en 46,1 % (95 % BI: 43,4 tot 48,9) van de patiënten onder placebo bereikten dit eindpunt, het absolute verschil was 3,9 % (95 % BI: 7,8 tot 0,1). Zowel de component mortaliteit als de component morbiditeit van deze gecombineerde eindpunten droeg bij tot het gunstige effect van candesartan. De behandeling met candesartan cilexetil resulteerde in een verbeterde NYHA functionele klasse ($p=0,020$).

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

De totale mortaliteit (alle oorzaken) was niet statistisch significant wanneer het afzonderlijk geëvalueerd werd in elk van de drie CHARM-studies. Hoewel, de totale mortaliteit (alle oorzaken) werd eveneens geëvalueerd bij gecombineerde populaties, in CHARM-Alternative en CHARM-Added, HR 0,88 (95 % BI: 0,79 tot 0,98, $p=0,018$) en in de drie studies samen, HR 0,91 (95 % BI: 0,83 tot 1,00, $p=0,055$).

De gunstige effecten van candesartan waren consistent, ongeacht de leeftijd, het geslacht en de gelijktijdig toegediende medicatie. Candesartan was eveneens doeltreffend bij patiënten die tegelijkertijd zowel bètablokkers als ACE-remmers innamen, en het gunstige effect werd bereikt ongeacht of de patiënt de in de behandelingsrichtlijnen aanbevolen richtdosis van ACE-remmers innam of niet.

Bij patiënten met CHF en een onderdrukte systolische functie van het linkerventrikel (linkerventrikel ejectiefraction, $LVEF \leq 40\%$), verlaagt candesartan de systemisch vasculaire weerstand en de pulmonaal capillaire wiggedruk, verhoogt het de renineactiviteit in het plasma en de angiotensine II-concentratie, en verlaagt het de aldosteronspiegels.

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

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

ONTARGET was een studie geleid 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.

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

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

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

hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Na orale toediening wordt candesartan cilexetil omgezet in de werkzame stof candesartan. De absolute biologische beschikbaarheid van candesartan is ongeveer 40 % na een drank met candesartan cilexetil. De relatieve biologische beschikbaarheid van de tabletformulering vergeleken met dezelfde drank bedraagt ongeveer 34 % met een zeer kleine variabiliteit. De geschatte absolute biologische beschikbaarheid van de tablet bedraagt dan ook 14 %. De gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) wordt 3-4 uur na inname van de tablet bereikt. De serumconcentraties van candesartan nemen lineair toe met toenemende doses binnen het therapeutische dosisbereik. Er werden geen geslachtsgebonden verschillen in de farmacokinetiek van candesartan waargenomen. Het gebied onder de serumconcentratie versus de tijdscurve (AUC) van candesartan wordt niet significant beïnvloed door voedsel.

Candesartan is in sterke mate gebonden aan plasma-eiwitten (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 hoofdzakelijk in onveranderde vorm in de urine en de gal en slechts voor een klein gedeelte geëlimineerd via metabolisme in de lever (CYP2C9). De beschikbare interactiestudies wijzen niet op een effect op CYP2C9 en CYP3A4. Op basis van *in-vitro*gegevens zou *in vivo* geen interactie te verwachten zijn met geneesmiddelen waarvan het metabolisme afhankelijk is van de cytochroom P450-iso-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van candesartan is ongeveer 9 uur. Er treedt geen accumulatie op na herhaalde toediening.

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 ^{14}C -gelabeld candesartan cilexetil wordt ongeveer 26 % van de dosis in de urine uitgescheiden als candesartan en 7 % als een inactieve metaboliet, terwijl ongeveer 56 % van de dosis in de feces wordt teruggevonden als candesartan en 10 % als de inactieve metaboliet.

Farmacokinetiek bij bijzondere patiënten

Bij bejaarden (ouder dan 65 jaar) zijn de C_{max} en AUC van candesartan verhoogd met respectievelijk ongeveer 50 % en 80 % in vergelijking met jonge personen. De bloeddrukrespons en de incidentie van bijwerkingen zijn echter vergelijkbaar na toediening van eenzelfde dosis candesartan aan jonge en bejaarde patiënten (zie rubriek 4.2).

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

In twee studies met patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie was de gemiddelde AUC van candesartan met ongeveer 20 % verhoogd in de ene studie en met 80 % in de andere studie (zie rubriek 4.2). Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Pediatrie patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van candesartan werden geëvalueerd bij hypertensieve kinderen

van 1 tot < 6 jaar en 6 tot < 17 jaar in twee PK-studies met eenmalige dosis.

Bij de kinderen van 1 tot < 6 jaar kregen 10 kinderen met een gewicht van 10 tot < 25 kg een eenmalige dosis van 0,2 mg/kg als orale suspensie. Er was geen correlatie tussen C_{max} en AUC enerzijds en leeftijd of gewicht anderzijds. Er werden geen gegevens over klaring verzameld; daarom is de mogelijkheid van een correlatie tussen klaring en gewicht/leeftijd in deze populatie onbekend.

Bij de kinderen van 6 tot < 17 jaar kregen 22 kinderen een eenmalige dosis van 16 mg als tablet. Er was geen correlatie tussen C_{max} en AUC enerzijds en leeftijd anderzijds. Het gewicht lijkt echter een significante correlatie te vertonen met C_{max} ($p=0,012$) en AUC ($p=0,011$). Er werden geen gegevens over klaring verzameld; daarom is de mogelijkheid van een correlatie tussen klaring en leeftijd/gewicht in deze populatie onbekend.

Bij kinderen ouder dan 6 jaar was de blootstelling gelijkaardig aan die bij volwassenen voor eenzelfde dosis.

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

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij klinisch relevante doses werd geen enkel bewijs van abnormale toxiciteit waargenomen, noch systemisch, noch ter hoogte van de doelorganen. In preklinische veiligheidsstudies had candesartan aan hoge doses effecten op de nieren en op de parameters van de rode bloedcellen bij muizen, ratten, honden en apen. Candesartan veroorzaakte een daling van de parameters van de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet). De effecten op de nieren (zoals interstitiële nefritis, tubulaire distensie, basofiele tubuli, toename van de plasmaconcentraties van ureum en creatinine) werden geïnduceerd door candesartan. Deze effecten kunnen secundair zijn aan het hypotensieve effect, leidend tot veranderingen van de renale perfusie. Bovendien induceerde candesartan hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen. Deze veranderingen werden toegeschreven aan de farmacologische werking van candesartan. Voor therapeutische doses van candesartan bij de mens lijkt de hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen van de nieren niet significant te zijn.

In preklinische onderzoeken bij normotensieve neonatale en juveniele ratten veroorzaakte candesartan een daling van het lichaamsgewicht en hartgewicht. Men vermoedt dat deze effecten net als bij volwassen dieren het gevolg zijn van de farmacologische werking van candesartan. Bij de laagste dosis van 10 mg/kg was de blootstelling aan candesartan tussen de 12 en 78 keer zo hoog als de gehalten aangetroffen bij kinderen van 1 tot < 6 jaar oud die candesartan cilexetil kregen aan een dosis van 0,2 mg/kg, en 7 tot 54 keer zo hoog als de gehalten aangetroffen bij kinderen van 6 tot < 17 die candesartan cilexetil aan een dosis van 16 mg kregen. Aangezien in deze onderzoeken geen niet-waargenomen effectniveau bepaald werd, zijn de veiligheidsmarges voor de effecten op het hartgewicht en de klinische relevantie van de bevinding onbekend.

Tijdens de late zwangerschap werd foetotoxiciteit vastgesteld (zie rubriek 4.6).

Gegevens van *in-vitro*- en *in-vivo*mutageniciteitstesten geven aan dat candesartan in klinische omstandigheden geen mutagene of clastogene werking zal uitoefenen.

Er zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit.

Het renine-angiotensine-aldosteronsysteem speelt een kritische rol in de ontwikkeling van de nier in utero. Er werd aangetoond dat een blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem een abnormale ontwikkeling van de nier veroorzaakte bij zeer jonge muizen. Toediening van geneesmiddelen die rechtstreeks inwerken op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem kan de normale ontwikkeling van de nier verstoren. Bijgevolg mag Candesartan Eurogenerics niet worden toegediend aan kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 4.3).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat, Maïszetmeel, Hydroxypropylcellulose, Natriumcroscarmellose, Magnesiumstearaat, Triëthylcitraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-PVDC/Alu-blisterverpakking. Verpakkingsgrootten:

8 mg: 7, 7 x 1 (eenheidsdoses) 10, 10 x 1 (eenheidsdoses), 14, 14 x 1 (eenheidsdoses), 28, 28 x 1 (eenheidsdoses), 30, 30 x 1 (eenheidsdoses), 50, 50 x 1 (eenheidsdoses), 56, 56 x 1 (eenheidsdoses), 90, 90 x 1 (eenheidsdoses), 98, 98 x 1 (eenheidsdoses), 100, 100 x 1 (eenheidsdoses), 112, 112 x 1 (eenheidsdoses), 126, 126 x 1 (eenheidsdoses), 140, 140 x 1 (eenheidsdoses), 154, 154 x 1 (eenheidsdoses), 168, 168 x 1 (eenheidsdoses), 182, 182 x 1 (eenheidsdoses), 196, 196 x 1 (eenheidsdoses) tabletten.

16 mg: 7, 7 x 1 (eenheidsdoses) 10, 10 x 1 (eenheidsdoses), 14, 14 x 1 (eenheidsdoses), 28, 28 x 1 (eenheidsdoses), 30, 30 x 1 (eenheidsdoses), 50, 50 x 1 (eenheidsdoses), 56, 56 x 1 (eenheidsdoses), 90, 90 x 1 (eenheidsdoses), 98, 98 x 1 (eenheidsdoses), 100, 100 x 1 (eenheidsdoses), 112, 112 x 1 (eenheidsdoses), 126, 126 x 1 (eenheidsdoses), 140, 140 x 1 (eenheidsdoses), 154, 154 x 1 (eenheidsdoses), 168, 168 x 1 (eenheidsdoses), 182, 182 x 1 (eenheidsdoses), 196, 196 x 1 (eenheidsdoses) tabletten.

32 mg: 7, 7 x 1 (eenheidsdoses) 10, 10 x 1 (eenheidsdoses), 14, 14 x 1 (eenheidsdoses), 28, 28 x 1 (eenheidsdoses), 30, 30 x 1 (eenheidsdoses), 50, 50 x 1 (eenheidsdoses), 56, 56 x 1 (eenheidsdoses), 90, 90 x 1 (eenheidsdoses), 98, 98 x 1 (eenheidsdoses), 100, 100 x 1 (eenheidsdoses), 112, 112 x 1 (eenheidsdoses), 126, 126 x 1 (eenheidsdoses), 140, 140 x 1 (eenheidsdoses), 154, 154 x 1 (eenheidsdoses), 168, 168 x 1 (eenheidsdoses), 182, 182 x 1 (eenheidsdoses), 196, 196 x 1 (eenheidsdoses) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel 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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b 22
1020 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Candesartan Eurogenerics 8 mg tabletten: BE400766
Candesartan Eurogenerics 16 mg tabletten: BE400775
Candesartan Eurogenerics 32 mg tabletten: BE400784

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07/10/2011.
Datum van verlenging van de vergunning: 07/12/2016.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2025.