

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Candesartan Plus HCT EG 16 mg/12,5 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén Candesartan Plus HCT EG 16mg/12,5mg-tablet bevat 16 mg candesartan cilexetil en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

#### Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 109,30 mg lactosemonohydraat.

Elke tablet bevat tot 0,36 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Candesartan Plus HCT EG 16mg/12,5mg-tabletten zijn witte, biconvexe tabletten met een breukstreep aan één zijde en het opschrift CH16 aan dezelfde zijde.

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

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Candesartan Plus HCT EG is geïndiceerd voor:

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De aanbevolen dosering Candesartan Plus HCT EG is eenmaal daags één tablet.

Het wordt aanbevolen de patiënt eerst in te stellen op de individuele bestanddelen (candesartan cilexetil en hydrochloorthiazide). Wanneer dit klinisch aangewezen is, kan worden overwogen de monotherapie direct om te zetten in een therapie met Candesartan Plus HCT EG. Het wordt geadviseerd de dosis candesartan cilexetil op te titreren wanneer de patiënt overschakelt van hydrochloorthiazide in monotherapie naar Candesartan Plus HCT EG. Candesartan Plus HCT EG mag worden toegediend aan patiënten van wie de bloeddruk niet optimaal onder controle is met een monotherapie van candesartan cilexetil of hydrochloorthiazide of lagere doses Candesartan Plus HCT EG (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Het grootste gedeelte van het bloeddrukverlagende effect wordt gewoonlijk binnen 4 weken na aanvang van de behandeling bereikt.

### ***Bijzondere patiënten***

#### *Bejaarde patiënten*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij bejaarde patiënten.

#### *Patiënten met intravasculaire volumedepletie*

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

#### *Patiënten met een verminderde nierfunctie*

Bij patiënten met een mild tot matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA) wordt een dosistitratie aanbevolen.

Candesartan Plus HCT EG is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> BSA) (zie rubriek 4.3).

#### *Patiënten met een verminderde leverfunctie*

Bij patiënten met een milde tot matige chronische leverziekte wordt dosistitratie van candesartan cilexetil aanbevolen.

Candesartan Plus HCT EG is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en/of cholestasis (zie rubriek 4.3).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Candesartan Plus HCT EG bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Candesartan Plus HCT EG kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

De biologische beschikbaarheid van candesartan wordt niet beïnvloed door voedsel.

Er is geen klinisch significante interactie tussen hydrochloorthiazide en voedsel.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor sulfonamidederivaten. Hydrochloorthiazide is een sulfonamidederivaat.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA).
- Ernstig verminderde leverfunctie en/of cholestasis.
- Refractaire hypokaliëmie en hypercalciëmie.
- Jicht.
- Het gelijktijdige gebruik van Candesartan Plus HCT EG met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

*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.

#### *Verminderde nierfunctie*

Net zoals met andere middelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem inhiberen, kunnen veranderingen van de nierfunctie worden verwacht bij gevoelige patiënten die worden behandeld met Candesartan Plus HCT EG (zie rubriek 4.3).

#### *Niertransplantatie*

De klinische ervaring met het gebruik van Candesartan Plus HCT EG bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan, is beperkt.

#### *Nierarteriestenose*

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

#### *Intravasculaire volumedepletie*

Bij patiënten met intravasculaire volume- en/of natriumdepletie kan symptomatische hypotensie optreden, zoals beschreven voor andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden. Daarom wordt het gebruik van Candesartan Plus HCT EG niet aanbevolen, vooraleer deze toestand is gecorrigeerd.

#### *Anesthesie en chirurgie*

Tijdens anesthesie en chirurgische ingrepen kan hypotensie optreden bij patiënten die met AIIRA's worden behandeld, ten gevolge van blokkade van het renine-angiotensinesysteem. Zeer zelden kan deze hypotensie zo ernstig zijn dat het gebruik van intraveneuze vloeistoffen en/of vasopressoren nodig kan zijn.

#### *Verminderde leverfunctie*

Thiaziden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leverziekte, aangezien kleine veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans een hepatisch coma kunnen veroorzaken.

Er is geen klinische ervaring met Candesartan Plus HCT EG bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

#### *Aorta- en mitralisklepstenose (obstructieve hypertrofische cardiomyopathie)*

Net zoals met andere vasodilatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan hemodynamisch relevante aorta- of mitralisklepstenose, of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

#### *Primair hyperaldosteronisme*

Over het algemeen zullen patiënten met primair hyperaldosteronisme niet reageren op antihypertensiva die via remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem werken. Het gebruik van Candesartan Plus HCT EG wordt daarom afgeraden bij deze patiënten.

#### *Elektrolytenonevenwicht*

Het is noodzakelijk regelmatig de serumelektrolyten te bepalen. Thiaziden, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen volume- of elektrolytenonevenwicht (hypercalciëmie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypomagnesiëmie en hypochloremische alkalose) veroorzaken.

Thiazidediuretica kunnen zowel de uitscheiding van calcium via de urine verminderen, als ook intermitterende en licht toegenomen calciumconcentraties veroorzaken. Een forse hypercalciëmie kan een signaal zijn van een verborgen hyperparathyreoïdie. Voordat de parathyreoïde functie wordt getest, moet de toediening van thiaziden worden gestaakt.

Hydrochloorthiazide verhoogt dosisafhankelijk de uitscheiding van kalium in de urine. Dat kan leiden tot hypokaliëmie. Dit effect van hydrochloorthiazide lijkt minder uitgesproken in combinatie met candesartan cilexetil. Het risico op hypokaliëmie is mogelijk verhoogd bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een forse diurese, bij patiënten met onvoldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met corticosteroiden of het adrenocorticotroophormoon (ACTH).

De behandeling met candesartan cilexetil kan hyperkaliëmie veroorzaken, vooral bij hartfalen en/of een verminderde nierfunctie. Gelijktijdig gebruik van Candesartan Plus HCT EG met ACE-remmers, aliskiren, kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (zoals heparinenatrium, co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol), kan leiden tot een verhoging van het serumkalium. Indien van toepassing dient het serumkalium te worden gecontroleerd.

Het is aangetoond dat thiaziden de uitscheiding van magnesium in urine verhogen, wat kan leiden tot hypomagnesiëmie.

#### *Metabole en endocriene effecten*

Behandeling met een thiazidediureticum kan de glucosetolerantie verminderen. Dosisaanpassing van middelen tegen diabetes, met inbegrip van insuline, kan noodzakelijk zijn. Tijdens behandeling met thiaziden kan latente diabetes mellitus manifest worden. De toename van cholesterol en triglyceriden werd in verband gebracht met een thiazidetherapie. Bij de doses van Candesartan Plus HCT EG werden nauwelijks effecten waargenomen. Thiazidediuretica verhogen de serumurinezuurconcentratie en kunnen jicht veroorzaken bij daarvoor gevoelige patiënten.

#### *Fotosensibiliteit*

Er zijn gevallen van fotosensibiliteit gerapporteerd tijdens het gebruik van thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer een reactie van fotosensibiliteit optreedt, wordt geadviseerd de behandeling te stoppen. Als het noodzakelijk is de behandeling te hervatten, wordt geadviseerd de lichaamsdelen die blootgesteld worden aan de zon of aan kunstmatige UVA-straling te beschermen.

#### *Algemeen*

Bij patiënten van wie de vasculaire tonus en nierfunctie hoofdzakelijk afhankelijk zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijvoorbeeld bij patiënten met ernstig congestief hartfalen of een onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriestenose), werd de behandeling met geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden, inclusief AIIRA's, in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen. Een overmatige bloeddrukdaling bij patiënten met ischemische hartziekte of atherosclerotische cerebrovasculaire ziekte kan, net zoals met andere antihypertensiva, leiden tot een myocardinfarct of beroerte.

Overgevoelighedsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten met of zonder allergie of asthma bronchiale in de anamnese, maar hebben een grotere kans op te treden bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis.

Exacerbatie of activering van systemische lupus erythematoses werd waargenomen bij gebruik van thiazidediuretica.

Het bloeddrukverlagende effect van Candesartan Plus HCT EG kan worden versterkt door andere bloeddrukverlagende middelen.

#### *Zwangerschap*

Therapie met AIIRA's mag niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij het voortzetten van de therapie met AIIRA's noodzakelijk wordt geacht, dienen patiënten die een zwangerschap overwegen over te schakelen op alternatieve bloeddrukverlagende behandelingen, waarvan het veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap werd aangetoond. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA's direct worden gestopt en indien nodig moet een alternatieve therapie worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

#### *Niet-melanome huidkanker*

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

#### Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom

Sulfonamide of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn een acuut ontstaan van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden doorgaans binnen uren tot weken na het starten met het geneesmiddel op. Acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan, wanneer het niet behandeld wordt, leiden tot blijvend verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling bestaat uit het zo snel mogelijk stoppen met hydrochloorthiazide. Directe medicamenteuze of chirurgische behandeling moet mogelijk worden overwogen als de intraoculaire druk niet onder controle komt. Een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamides of penicilline kan een risicofactor zijn voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom.

#### Candesartan Plus HCT EG bevat lactose en natrium

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

Candesartan Plus HCT EG 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**

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 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).

Tijdens klinisch farmacokinetisch onderzoek zijn onder andere de volgende verbindingen bestudeerd: warfarine, digoxine, orale anticonceptiva (bijv. ethinlyestradiol/levonorgestrel), glibenclamide en nifedipine. Tijdens deze studies werden geen farmacokinetische interacties van klinische betekenis geïdentificeerd.

Het is te verwachten dat het kaliumverliezende effect van hydrochloorthiazide wordt gepotentieerd door andere geneesmiddelen die gepaard gaan met kaliumverlies en hypokaliëmie (bijv. andere kaliuretische diuretica, laxantia, amfotericine, carbenoxolon, penicilline-G-natrium, salicylzuurderivaten, steroïden en ACTH).

Gelijktijdig gebruik van Candesartan Plus HCT EG met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijv. heparinenatrium, co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol), kan leiden tot een verhoogd serumkalium. Indien nodig, dient het serumkalium gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Door diuretica geïnduceerde hypokaliëmie en hypomagnesiëmie hebben een predisponerend effect op de potentieel cardiotoxische effecten van digitalisglycosiden en antiaritmica. Het wordt aangeraden het serumkalium regelmatig te controleren wanneer Candesartan Plus HCT EG samen wordt toegediend met dergelijke geneesmiddelen alsook met de volgende geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen induceren:

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

Tijdens gelijktijdige toediening van lithium en angioconversie-enzym(ACE)-remmers of hydrochloorthiazide zijn reversibele toenames van serumlithiumconcentraties en toxiciteit waargenomen. Een soortgelijk effect werd ook gerapporteerd met AIIRA's. Gelijktijdig gebruik van candesartan en hydrochloorthiazide met lithium wordt afgeraden. Indien gecombineerd gebruik noodzakelijk wordt geacht, wordt geadviseerd de serumlithiumconcentraties zorgvuldig te monitoren.

Bij gelijktijdige toediening van AIIRA's met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (d.w.z. selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (>3g/dag) en niet-selectieve NSAID's) kan het bloeddrukverlagende effect worden verminderd.

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.

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

Colestipol of colestyramine vermindert de absorptie van hydrochloorthiazide.

Het effect van niet-depolariserende spierverslappingsmiddelen (bijv. tubocurarine) kan door hydrochloorthiazide worden versterkt.

Thiazidediuretica kunnen de serumcalciumspiegels verhogen wegens de afgenomen uitscheiding. Indien het nodig blijkt calciumsupplementen of vitamine D voor te schrijven, moeten de serumcalciumspiegels worden gecontroleerd en de dosis overeenkomstig worden aangepast.

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

Anticholinergica (bijv. atropine, biperideen) kunnen de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica verhogen als gevolg van de afname van de gastro-intestinale motiliteit en de maagledigingssnelheid.

Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

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

Orthostatische hypotensie kan verslechteren door gelijktijdige inname van alcohol, barbituraten of anesthetica.

De behandeling met een thiazidediureticum kan de glucosetolerantie verminderen. Een dosisaanpassing van antidiabetica, waaronder insuline, kan noodzakelijk zijn. Metformine moet met voorzichtigheid worden gebruikt wegens het risico op lactaatacidose, geïnduceerd door het mogelijk falen van de nierfunctie waarmee hydrochloorthiazide gepaard gaat.

Hydrochloorthiazide kan de arteriële respons op vasopressoraminen verminderen (bijv. adrenaline), maar onvoldoende om een vasopressoreffect uit te sluiten.

Hydrochloorthiazide kan het risico op acuut nierfalen verhogen, vooral bij hoge doses geïnduceerde contrastmiddelen.

Gelijktijdig gebruik met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jichtachtige complicaties vergroten.

Gelijktijdig gebruik met baclofen, amifostine, tricyclische antidepressiva of antipsychotica kan het bloeddrukverlagende effect versterken en leiden tot hypotensie.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

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

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, oligohydrannie, 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).

#### *Hydrochloorthiazide:*

Er is beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral gedurende het eerste trimester. Informatie uit dierstudies is ontoereikend.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Gebaseerd op het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie gezien het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeloop heeft.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

#### Borstvoeding

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

Aangezien er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Candesartan Plus HCT EG tijdens het geven van borstvoeding, wordt Candesartan Plus HCT EG 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.

#### *Hydrochloorthiazide:*

Hydrochloorthiazide wordt bij de mens in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Thiaziden in hoge doses kunnen de melkproductie remmen door het veroorzaken van sterke diurese. Het wordt afgeraden Candesartan Plus HCT EG te gebruiken gedurende de borstvoedingsperiode.

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

Er werden geen studies uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines dient men rekening te houden met het feit dat af en toe duizeligheid of vermoeidheid kan optreden tijdens de behandeling met Candesartan Plus HCT EG.

## **4.8 Bijwerkingen**

### *a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

In gecontroleerd klinisch onderzoek met candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide waren de bijwerkingen mild en voorbijgaand. Stopzettingen van de behandeling wegens bijwerkingen waren vergelijkbaar met candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide (2,3-3,3%) en placebo (2,7-4,3%).

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

### *b. Samenvatting bijwerkingen in tabelvorm*



In onderstaande tabel worden de bijwerkingen van candesartan cilexetil weergegeven uit klinische studies en postmarketingervaring. 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.

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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<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
	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)

Onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer met hydrochloorthiazide in monotherapie gewoonlijk met doses van 25 mg of hoger.

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	Niet bekend	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Zelden	Leukopenie, neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie, aplastische anemie, beenmergsuppressie, hemolytische anemie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Zelden	Anafylactische reacties
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Vaak	Hyperglykemie, hyperurikemie,

		elektrolytenonevenwicht (inclusief hyponatriëmie en hypokaliëmie)
<b>Psychische stoornissen</b>	Zelden	Slaapstoornissen, depressie, rusteloosheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Vaak	Licht gevoel in het hoofd, vertigo
	Zelden	Paresthesie
<b>Oogaandoeningen</b>	Zelden	Wazig zien van voorbijgaande aard
	Niet bekend	Acute myopie, acuut geslotenkamerhoek-glaucoom, choroïdale effusie*
<b>Hartaandoeningen</b>	Zelden	Hartritmestoornissen
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Soms	Orthostatische hypotensie
	Zelden	Necrotiserende angiitis ((cutane) vasculitis)
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen</b>	Zelden	Ademhalingsmoeilijkheden (inclusief pneumonitis en longoedeem)
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Soms	Anorexia, verlies van eetlust, maagirritatie, diarree, obstipatie
	Zelden	Pancreatitis
	Niet bekend	Diarree
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Zelden	Geelzucht (intrahepatische cholestatische geelzucht)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Soms	Rash, urticaria, fotosensibiliteitsreacties
	Zelden	Toxische epidermale necrolyse
	Niet bekend	Systemische lupus erythematodes, cutane lupus erythematodes
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Zelden	Spierspasmen
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Vaak	Glycosurie
	Zelden	Nierfunctiestoornis en interstitiële nefritis
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Vaak	Zwakte
	Zelden	Koorts
<b>Onderzoeken</b>	Vaak	Verhoging van cholesterol en triglyceriden
	Zelden	Verhoging van BUN en serumcreatinine

\*geldt voor hydrochloorthiazide ongeacht de dosis

*c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

**Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be).

**4.9 Overdosering**

Symptomen

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

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

Behandeling

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering Candesartan Plus HCT EG. In geval van overdosering worden echter de volgende maatregelen geadviseerd.

Indien aangewezen dient het opwekken van braken of maagspoeling te worden overwogen. 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 een isotonische zoutoplossing. De elektrolyten- en zuurbalans moet worden gecontroleerd en indien nodig gecorrigeerd. Indien de bovenvermelde maatregelen niet volstaan, kunnen sympathicomimetica worden toegediend.

Candesartan kan niet door hemodialyse worden verwijderd. Het is niet bekend in welke mate hydrochloorthiazide wordt verwijderd door hemodialyse.

**5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine II-antagonisten en diuretica, ATC-code: C09DA06.

Werkingsmechanisme

Angiotensine II is het primaire vasoactieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en speelt een rol in de pathofysiologie van hypertensie en andere cardiovasculaire aandoeningen. Het speelt ook een rol in de pathogenese van 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 AT<sub>1</sub>-receptor (type 1-receptor).

Farmacodynamische eigenschappen

Candesartan cilexetil is een prodrug die snel wordt omgezet in de werkzame stof candesartan door esterhydrolyse tijdens absorptie vanuit het maagdkanaal. Candesartan is een AIIIRA, selectief voor de AT<sub>1</sub>-receptor, met een sterke binding aan - en langzame dissociatie van - deze receptor. Het heeft geen agonistische eigenschappen.

Candesartan heeft geen invloed op de werking van ACE of andere enzymssystemen normaal betrokken bij het gebruik van ACE-remmers. Aangezien er geen effect is op de afbraak van kinine, noch op de stofwisseling van andere stoffen zoals bijv. 'substance P', is een relatie tussen AIIIRA's en hoest niet waarschijnlijk. In gecontroleerde klinische studies waarin candesartan cilexetil werd vergeleken met ACE-remmers, was de incidentie van hoest lager bij patiënten die candesartan cilexetil kregen toegediend. Candesartan bindt zich niet aan/blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionenkanalen die bij de cardiovasculaire regulatie van belang zijn. Het antagonisme van de AT<sub>1</sub>-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

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).

Hydrochloorthiazide remt de actieve terugresorptie van natrium voornamelijk in de distale niertubuli en bevordert de uitscheiding van natrium, chloride en water. De renale uitscheiding van kalium en magnesium neemt dosisafhankelijk toe, terwijl naar verhouding meer calcium wordt teruggeresorbeerd. Hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume en de extracellulaire vloeistof en reduceert het hartminuutvolume en de bloeddruk. Bij langdurige behandeling draagt de verminderde perifere vaatweerstand bij tot het bloeddrukverlagende effect.

Grootschalige klinische studies hebben aangetoond dat langdurige behandeling met hydrochloorthiazide het risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit vermindert.

Candesartan en hydrochloorthiazide hebben een additief bloeddrukverlagend effect.

Bij hypertensieve patiënten veroorzaakt candesartan/hydrochloorthiazide een dosisafhankelijke en lang aanhoudende daling van de arteriële bloeddruk zonder een reflectoire toename van de hartfrequentie. Er zijn geen aanwijzingen van een ernstige of overdreven 'first dose' hypotensie of een reboundeffect na het stoppen van de behandeling. Na toediening van een enkelvoudige dosis candesartan/hydrochloorthiazide is het bloeddrukverlagende effect gewoonlijk binnen 2 uur meetbaar. Bij een onderhoudstherapie wordt het grootste gedeelte van het bloeddrukverlagende effect binnen 4 weken bereikt en gehandhaafd bij langdurige behandeling. Candesartan/hydrochloorthiazide geeft bij eenmaal daagse toediening een effectieve en gelijkmatige bloeddrukverlaging over 24 uur met minimale piek-dalverschillen gedurende het doseringsinterval. In een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek verlaagde candesartan/hydrochloorthiazide 16 mg/12,5 mg eenmaal daags de bloeddruk significant meer dan de combinatie losartan/hydrochloorthiazide 50 mg/12,5 mg eenmaal daags. Ook werd met candesartan/hydrochloorthiazide de bloeddruk bij significant meer patiënten onder controle gehouden.

Tijdens dubbelblinde, gerandomiseerde studies was de frequentie van bijwerkingen, in het bijzonder hoest, lager bij behandeling met candesartan/hydrochloorthiazide dan bij behandeling met combinaties van een ACE-remmer en hydrochloorthiazide.

In twee klinische studies (gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallelgroep) met 275 en 1524 gerandomiseerde patiënten werden met de candesartan cilexetil/hydrochloorthiazidecombinaties van 32 mg/12,5 mg en 32 mg/25 mg bloeddrukverlagingen van respectievelijk 22/15 mmHg en 21/14 mmHg bereikt; de combinaties waren significant effectiever dan de overeenkomstige afzonderlijke componenten.

Tijdens een gerandomiseerde, dubbelblinde, klinische studie met parallelle groepen met 1975 gerandomiseerde patiënten waarvan de bloeddruk niet optimaal onder controle was met 32 mg candesartan cilexetil eenmaal daags, resulteerde een toevoeging van 12,5 of 25 mg hydrochloorthiazide in additionele verlagingen van de bloeddruk. De candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide combinatie 32 mg/25 mg was significant effectiever dan de 32 mg/12,5 mg combinatie en de totale gemiddelde bloeddrukverlagingen waren respectievelijk 16/10 mm Hg en 13/9 mm Hg.

De werkzaamheid van candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide bij de patiënten is even groot onafhankelijk van leeftijd en geslacht.

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

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)) is 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.

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ( $\geq 50\ 000$  mg

cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van candesartan cilexetil en hydrochloorthiazide heeft geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van de afzonderlijke middelen.

### Absorptie en distributie

#### *Candesartan cilexetil*

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 een tabletformulering van candesartan cilexetil vergeleken met dezelfde drank bedraagt ongeveer 34% met een zeer kleine variabiliteit. 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.

#### *Hydrochloorthiazide*

Hydrochloorthiazide wordt snel vanuit het maagdarmkanaal geabsorbeerd met een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 70%. Bij gelijktijdige inname met voedsel neemt de absorptie met ongeveer 15% toe. De biologische beschikbaarheid kan afnemen bij patiënten met hartfalen en uitgesproken oedeemvorming.

Hydrochloorthiazide wordt voor ongeveer 60% aan plasma-eiwitten gebonden. Het schijnbare distributievolume is ongeveer 0,8 l/kg.

### Biotransformatie en eliminatie

#### *Candesartan cilexetil*

Candesartan wordt hoofdzakelijk in onveranderde vorm via 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-isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4. De terminale eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van candesartan is ongeveer 9 uur. Er treedt geen accumulatie op na herhaalde toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van candesartan blijft onveranderd (ca. 9 uur) na toediening van candesartan cilexetil in combinatie met hydrochloorthiazide. Er treedt geen additionele accumulatie op van candesartan na herhaalde toediening van het combinatiepreparaat ten opzichte van de monotherapie.

De totale plasmaklaring van candesartan bedraagt ongeveer 0,37 ml/min/kg met een renale klaring van ongeveer 0,19 ml/min/kg. De renale eliminatie van candesartan gebeurt door zowel glomerulaire filtratie

als actieve tubulaire secretie. Na een orale dosis  $^{14}\text{C}$ -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.

### *Hydrochloorthiazide*

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

### Farmacokinetiek bij bijzondere patiënten

#### *Candesartan cilexetil*

Bij bejaarde personen (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 terminale  $t_{1/2}$  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 nierfunctiestoornis. De farmacokinetiek 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 80% in de andere studie (zie rubriek 4.2). Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

### *Hydrochloorthiazide*

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

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er waren geen kwalitatieve nieuwe toxische bevindingen met de combinatie vergeleken met die van de individuele componenten. 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 regeneratie, dilatatie en basofilie van de tubuli, toegenomen plasmaspiegels van ureum en creatinine) werden door candesartan geïnduceerd. Deze effecten kunnen secundair zijn aan het hypotensieve effect, leidend tot veranderingen van de renale perfusie. De toevoeging van hydrochloorthiazide versterkt de nefrotoxiciteit van candesartan. Bovendien induceerde candesartan hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen.

Er werd aangenomen dat deze veranderingen het gevolg zijn van het farmacologische effect van candesartan en nauwelijks van klinisch belang zijn.

Tijdens de late zwangerschap werd foetale toxiciteit waargenomen met candesartan. De toevoeging van hydrochloorthiazide had geen significant effect op de uitkomst van de foetale ontwikkelingsstudies bij ratten, muizen of konijnen (zie rubriek 4.6).

In zeer hoge concentraties/doses vertonen zowel candesartan als hydrochloorthiazide genotoxische activiteit. Gegevens van *in-vitro*- en *in-vivo*mutageniteitstesten geven aan dat candesartan en hydrochloorthiazide bij klinisch gebruik waarschijnlijk geen mutagene of clastogene activiteit zullen uitoefenen.

Voor elk van beide verbindingen was er geen bewijs voor carcinogeniteit.

## **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**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC-PVDC/Alu-blisterverpakking

Verpakkingsgrootten: 7, 7x1 (enkele eenheidsdosis), 10, 10x1 (enkele eenheidsdosis), 14, 14x1 (enkele eenheidsdosis), 28, 28x1 (enkele eenheidsdosis), 30, 30x1 (enkele eenheidsdosis), 50, 50x1 (enkele eenheidsdosis), 56, 56x1 (enkele eenheidsdosis), 90, 90x1 (enkele eenheidsdosis), 98, 98x1 (enkele eenheidsdosis), 100, 100x1 (enkele eenheidsdosis), 112, 112x1 (enkele eenheidsdosis), 126, 126x1 (enkele eenheidsdosis), 140, 140x1 (enkele eenheidsdosis), 154, 154x1 (enkele eenheidsdosis), 168, 168x1 (enkele eenheidsdosis), 182, 182x1 (enkele eenheidsdosis), 196, 196x1 (enkele eenheidsdosis) 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 b22



1020 Brussel

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE400757

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/10/2011

Datum van de laatste verlenging: 05/12/2016

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

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2021.

Datum van herziening van de tekst: 08/2020.