

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atacand, 4 mg tabletten  
Atacand, 8 mg tabletten  
Atacand, 16 mg tabletten  
Atacand, 32 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

4 mg: Elke tablet bevat 4 mg candesartan cilexetil.  
8 mg: Elke tablet bevat 8 mg candesartan cilexetil.  
16 mg: Elke tablet bevat 16 mg candesartan cilexetil.  
32 mg: Elke tablet bevat 32 mg candesartan cilexetil.

Hulpstof met bekend effect

4 mg: Elke tablet bevat 93,4 mg lactosemonohydraat.  
8 mg: Elke tablet bevat 89,4 mg lactosemonohydraat.  
16 mg: Elke tablet bevat 80,7 mg lactosemonohydraat.  
32 mg: Elke tablet bevat 161,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

4 mg: ronde (diameter 7 mm), witte tabletten met een breuklijn en gemerkt met A/CF aan de ene zijde en 004 aan de andere zijde.

8 mg: ronde (diameter 7 mm), lichtroze tabletten met een breuklijn en gemerkt met A/CG aan de ene zijde en 008 aan de andere zijde.

16 mg: ronde (diameter 7 mm), roze tabletten met een breuklijn en gemerkt met A/CH aan de ene zijde en 016 aan de andere zijde.

32 mg: ronde (diameter 9,5 mm), roze tabletten met een breuklijn en gemerkt met A/CL aan de ene zijde en 032 aan de andere zijde.

De tablet kan in gelijke doses verdeeld worden.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Atacand is geïndiceerd voor:

- De behandeling van primaire hypertensie bij volwassenen.
- De behandeling van hypertensie bij kinderen en adolescenten van 6 tot < 18 jaar.
- De behandeling van volwassen patiënten met hartfalen en een verminderde systolische linkerventrikelfunctie (linkerventrieklejectiefractie  $\leq 40\%$ ) wanneer angiotensine converterend enzyme (ACE)-remmers niet verdragen worden of als toegevoegde medicatie 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 aanvangsdosering en de gebruikelijke onderhoudsdosering van Atacand is 8 mg eenmaal daags. Het grootste deel van het antihypertensieve effect wordt binnen 4 weken bereikt. Bij sommige patiënten waarvan de bloeddruk niet voldoende onder controle is, kan de dosis worden verhoogd tot 16 mg eenmaal daags en tot maximaal 32 mg eenmaal daags. De dosering dient in functie van het bloeddrukverlagende effect te worden aangepast.

Atacand kan ook worden gecombineerd met andere bloeddrukverlagende middelen (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). In combinatie met hydrochloorthiazide is een additioneel bloeddrukverlagend effect aangetoond voor verschillende Atacand doseringen.

### *Ouderen*

Een aanpassing van de aanvangsdosering voor oudere patiënten is niet noodzakelijk.

### *Patiënten met intravasculaire volumedepletie*

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

### *Verminderde nierfunctie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie, inclusief patiënten die hemodialyse ondergaan, is de aanvangsdosering 4 mg. De dosis dient getitreerd te worden naargelang het effect. Er is beperkte ervaring bij patiënten met een zeer ernstige of eindstadium nierinsufficiëntie ( $Cl_{\text{creatinine}} < 15$  ml/min) (zie rubriek 4.4).

### *Verminderde leverfunctie*

Bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie wordt een aanvangsdosering van 4 mg eenmaal daags aanbevolen. De dosering kan worden aangepast naargelang het effect. Atacand is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie en/of cholestasis (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

### *Negroïde patiënten*

Het antihypertensieve effect van candesartan is minder uitgesproken in negroïde dan in niet-negroïde patiënten. Derhalve kunnen dosisverhogingen van Atacand en combinatietherapie frequenter nodig zijn voor de bloeddrukcontrole bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten (zie rubriek 5.1).

### *Pediatrische patiënten*

#### *Kinderen en adolescenten van 6 tot < 18 jaar oud:*

De aanbevolen aanvangsdosering is 4 mg eenmaal daags.

- Voor patiënten met een gewicht van minder dan 50 kg: bij patiënten waarvan de bloeddruk niet voldoende onder controle is, kan de dosis worden verhoogd tot maximum 8 mg eenmaal daags.
- Voor patiënten met een gewicht van 50 kg of meer: bij patiënten waarvan de bloeddruk niet voldoende onder controle is, kan de dosis worden verhoogd tot 8 mg eenmaal daags en nadien tot 16 mg eenmaal daags indien nodig (zie rubriek 5.1).

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

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

Voor kinderen met mogelijk intravasculaire volumedepletie (bv. patiënten behandeld met diuretica, in het bijzonder deze met een verstoorde nierfunctie), dient de behandeling met Atacand opgestart te worden onder nauwgezet medisch toezicht en dient een lagere aanvangsdosering dan de hierboven vermelde gebruikelijke aanvangsdosering te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Atacand werd niet bestudeerd bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid van minder dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (zie rubriek 4.4).

#### *Negroïde pediatrische patiënten*

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

#### *Kinderen jonger dan 1 jaar tot < 6 jaar*

- De veiligheid en doeltreffendheid bij kinderen van 1 jaar tot < 6 jaar zijn niet vastgesteld. De gegevens die momenteel beschikbaar zijn, worden weergegeven in rubriek 5.1, maar er kunnen geen aanbevelingen worden gegeven aangaande een dosering.
- Atacand is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 4.3).

#### Dosering bij hartfalen

De gebruikelijke aanbevolen aanvangsdosering van Atacand is 4 mg eenmaal daags. Uptitratie naar de streefdosering van 32 mg eenmaal daags (maximale dosis) of de hoogst verdragen dosering wordt gedaan door middel van verdubbeling van de dosis met tussenpozen van minimaal 2 weken (zie rubriek 4.4). Bij de evaluatie van patiënten met hartfalen dient altijd de nierfunctie te worden gecontroleerd, inclusief monitoring van het serumcreatinine en -kalium. Atacand kan worden toegediend met andere behandelingen voor hartfalen inclusief ACE-remmers, bètablokkers, diuretica en digitalis of een combinatie van deze geneesmiddelen. Atacand kan gelijktijdig worden toegediend met een ACE-remmer bij patiënten met symptomatisch hartfalen ondanks een optimale behandeling voor hartfalen als mineralocorticoïdreceptorantagonisten niet verdragen worden. De combinatie van een ACE-remmer, een kaliumsparend diureticum en Atacand 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).

#### *Speciale patiëntenpopulaties*

Voor oudere patiënten, of voor patiënten met intravasculaire volumedepletie, verminderde nierfunctie of mild tot matig verminderde leverfunctie is geen aanpassing van de aanvangsdosis nodig.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Atacand bij kinderen onder 18 jaar zijn niet vastgesteld voor de behandeling van hartfalen. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Atacand dient eenmaal daags met of zonder voedsel te worden ingenomen.

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 cholestasis.

Kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 5.3).

Het gelijktijdig gebruik van Atacand met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (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 deze alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig nauwlettend worden gecontroleerd.

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

##### Verminderde nierfunctie

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

Bij gebruik van Atacand door patiënten met hypertensie en nierinsufficiëntie wordt het regelmatig controleren van het serumkalium en serumcreatinine aanbevolen. De ervaring is beperkt bij patiënten met een zeer ernstige of eindstadium nierinsufficiëntie ( $Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$ ). Bij deze patiënten dient Atacand zorgvuldig getitreerd te worden met een nauwkeurige controle van de bloeddruk.

Bij patiënten met hartfalen, in het bijzonder bij patiënten van 75 jaar en ouder en patiënten met een verminderde nierfunctie, dient de nierfunctie periodiek beoordeeld te worden. Tijdens de dosistitratie van Atacand wordt de controle van het serumcreatinine en -kalium aanbevolen. Klinische onderzoeken bij hartfalen includeerden geen patiënten met serumcreatinine  $> 265 \mu\text{mol/l}$  ( $> 3 \text{ mg/dl}$ ).

##### Pediatrie patiënten met inbegrip van patiënten met nierinsufficiëntie

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

##### 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 Atacand wordt ingenomen in combinatie met een ACE-remmer. Drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een mineralocorticoidreceptorantagonist en candesartan wordt ook niet aanbevolen. Het gebruik van deze combinaties mag alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk moeten regelmatig worden gecontroleerd.

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

### Hemodialyse

Tijdens dialyse kan de bloeddruk in het bijzonder gevoelig zijn voor AT<sub>1</sub>-receptorblokkade als gevolg van een verminderd plasmavolume en activatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Atacand dient daarom zorgvuldig getitreerd te worden met een nauwkeurige controle van de bloeddruk bij patiënten die hemodialyse ondergaan.

### Nierarteriestenose

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

### Niertransplantatie

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

### Hypotensie

Hypotensie kan optreden bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met Atacand. Dit kan ook gebeuren bij hypertensieve patiënten met intravasculaire volumedepletie zoals bij diegenen die hoge doses diuretica krijgen. Voorzichtigheid is geboden bij het starten van de therapie en er dient te worden gestreefd naar een correctie van het verminderd volume.

Voor kinderen met mogelijk intravasculaire volumedepletie (bv. patiënten behandeld met diuretica, in het bijzonder deze met een verstoorde nierfunctie), dient Atacand 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 chirurgische ingrepen kan hypotensie optreden bij patiënten die met angiotensine II-antagonisten 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.

### Aorta- en mitraalklepstenose (obstructieve hypertrofische cardiomyopathie)

Zoals bij andere vasodilatoren, is bijzondere aandacht vereist bij patiënten die lijden aan hemodynamisch relevante aorta- of mitraalklepstenose, of een obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

### Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met een primair hyperaldosteronisme zullen in het algemeen niet reageren op een behandeling met antihypertensiva die werken via remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Derhalve wordt het gebruik van Atacand bij deze patiënten niet aanbevolen.

### Hyperkaliëmie

Gelijktijdig gebruik van Atacand met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangende middelen of andere middelen die het serumkalium kunnen verhogen (zoals bv. heparine, co-trimoxazol ook gekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) kan leiden tot verhogingen van het serumkalium bij hypertensieve patiënten. Het kaliumgehalte dient toepasselijk te worden gecontroleerd.

Hyperkaliëmie kan optreden bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met Atacand. Het wordt aanbevolen om periodiek het serumkalium te controleren. Gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer, een kaliumsparend diureticum (bv. spironolacton) en Atacand wordt niet aanbevolen en dient alleen te worden overwogen nadat een zorgvuldige afweging is gemaakt van de mogelijke voordelen ten opzichte van de risico's.

### Algemeen

Behandeling van patiënten van wie de vasculaire tonus en nierfunctie hoofdzakelijk afhankelijk zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (zoals bv. patiënten met een ernstige congestieve hartinsufficiëntie of een onderliggende nierziekte, waaronder een stenose van de nierarterie) met andere middelen die dit systeem beïnvloeden, is in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, zelden, acuut nierfalen. Soortgelijke effecten kunnen niet worden uitgesloten bij AIIRA's. Een overmatige bloeddrukdaling bij patiënten met een ischemische cardiopathie of een ischemische cerebrovasculaire ziekte zou, net zoals bij andere antihypertensiva, tot een myocardinfarct of een beroerte kunnen leiden.

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

Atacand bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke galactose-intolerantieproblemen, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

### Zwangerschap

AIIRA's mogen niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overgeschakeld worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de AIIRA-therapie absoluut noodzakelijk wordt geacht. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (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).

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

De volgende stoffen zijn in klinisch farmacokinetisch onderzoek bestudeerd: hydrochloorthiazide, warfarine, digoxine, orale anticonceptiva (bv. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipine en enalapril. Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties met deze geneesmiddelen geïdentificeerd.

Gelijktijdig gebruik met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangende middelen, of andere geneesmiddelen (bv. heparine) kunnen de kaliumspiegels verhogen. Het kaliumgehalte dient toepasselijk te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers werden reversibele toenames van serumlithiumconcentraties en toxiciteit waargenomen. Een soortgelijk effect kan ook optreden met AIIRA's. Gelijktijdig gebruik van candesartan met lithium wordt niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk is, wordt het zorgvuldig opvolgen van de serumlithiumconcentraties aanbevolen.

Tijdens gelijktijdige toediening van AIIRA's met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (zoals bv. selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (> 3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's), kan het bloeddrukverlagend effect verminderen.

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 kaliumbloedspiegel, met name bij patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie. De combinatie dient met voorzichtigheid te worden toegediend, met name bij ouderen. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te worden en er dient te worden overwogen om de nierfunctie te controleren na start van de gelijktijdige toediening en periodiek daarna.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten 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

AIIRA's worden niet aanbevolen voor gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). AIIRA's zijn gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Bij gebrek aan gecontroleerde epidemiologische risicogegevens met AIIRA's, kan het zijn dat bij deze geneesmiddelenklasse vergelijkbare risico's voorkomen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de AIIRA-therapie absoluut noodzakelijk wordt geacht. Als een zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan AIIRA's gedurende het tweede en derde trimester humane foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverbening) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceert (zie rubriek 5.3).

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

Pasgeborenen van wie de moeder AIIRA's heeft gebruikt, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### Borstvoeding

Bij gebrek aan informatie over het gebruik van Atacand tijdens de borstvoeding, wordt Atacand niet aanbevolen, en andere behandelingen met een beter bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding verdienen de voorkeur, in het bijzonder voor een pasgeborene of te vroeg geboren baby.

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

De invloed van candesartan op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen werd niet onderzocht. Wanneer men een voertuig bestuurt of machines bedient, moet men er echter rekening mee houden dat duizeligheid of vermoeidheid af en toe kan optreden tijdens de behandeling met Atacand.

## 4.8 Bijwerkingen

### Behandeling van hypertensie

In gecontroleerd klinisch onderzoek waren bijwerkingen mild en voorbijgaand van aard. De totale frequentie van bijwerkingen was niet gecorreleerd met de leeftijd of met de dosis. Stopzetting van de behandeling als gevolg van bijwerkingen was vergelijkbaar met candesartan cilexetil (3,1%) en placebo (3,2%).

In een ‘gepoolde’ analyse van data uit klinisch onderzoek bij hypertensieve patiënten, werden de volgende bijwerkingen van candesartan cilexetil gemeld, gebaseerd op een incidentie van de bijwerking van candesartan cilexetil van ten minste 1% meer dan de incidentie gezien bij placebo. Volgens deze definitie werden duizeligheid/vertigo, hoofdpijn en respiratoire infecties het meest frequent gerapporteerd.

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

De frequenties zoals vermeld in de tabellen van rubriek 4.8 zijn: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$  tot  $< 1/1000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ).

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

### Laboratoriumbevindingen

In het algemeen werden geen klinisch belangrijke veranderingen in standaardlaboratoriumparameters opgemerkt tijdens behandeling met Atacand. Zoals bij andere remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn kleine verlagingen van de hemoglobinespiegel gezien. Routine controles van laboratoriumwaarden zijn meestal niet nodig bij patiënten die Atacand gebruiken. Echter, bij patiënten met nierfunctiestoornissen is periodieke monitoring van de kaliumserumspiegels en de creatininespiegels aanbevolen.

### Pediatrische patiënten

De veiligheid van candesartan cilexetil werd gemonitord bij 255 hypertensieve kinderen en adolescenten van 6 tot  $< 18$  jaar oud, gedurende een vier weken durende klinische efficaciteitsstudie 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 bijwerkingen

vergelijkbaar zijn met deze bij volwassenen (zie tabel hierboven), is de frequentie van alle bijwerkingen hoger bij kinderen en adolescenten, in het bijzonder:

- Hoofdpijn, duizeligheid en infecties van de bovenste luchtwegen treden «zeer vaak» ( $\geq 1/10$ ) op bij kinderen en «vaak» ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) bij volwassenen.
- Hoest treedt «zeer vaak» ( $> 1/10$ ) op bij kinderen en «zeer zelden» ( $< 1/10\ 000$ ) bij volwassenen.
- Uitslag treedt «vaak» ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) op bij kinderen en «zeer zelden» ( $< 1/10\ 000$ ) bij volwassenen.
- Hyperkaliëmie, hyponatriëmie en een abnormale leverfunctie treden «soms» ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ) op bij kinderen en «zeer zelden» ( $< 1/10\ 000$ ) bij volwassenen.
- Sinusaritmie, nasofaryngitis, pyrexie treden «vaak» ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) op en oropharyngeale pijn treedt «zeer vaak» (dwz  $\geq 1/10$ ) op bij kinderen, maar geen van deze bijwerkingen werd gerapporteerd bij volwassenen. Het betreft hier evenwel tijdelijke en wijdverspreide kinderziekten.

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

#### Behandeling van hartfalen

Het bijwerkingenprofiel van Atacand bij volwassen patiënten met hartfalen was consistent met de farmacologie van het geneesmiddel en de gezondheidstoestand van de patiënten. In het klinische onderzoeksprogramma CHARM waarin Atacand in doses tot 32 mg (n=3803) werd vergeleken met placebo (n=3796) beëindigde 21,0% van de candesartan cilexetilgroep en 16,1% van de placebogroep de behandeling vanwege bijwerkingen. Het meest gerapporteerd werden hyperkaliëmie, hypotensie en verminderde nierfunctie.

Deze bijwerkingen traden vaker op bij patiënten ouder dan 70 jaar, diabetespatiënten, of mensen die andere behandelingen kregen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden, in het bijzonder een ACE-remmer en/of spironolacton.

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

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Leukopenie, neutropenie en agranulocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperkaliëmie
	Zeer zelden	Hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer zelden	Duizeligheid, hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Hoest
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer zelden	Misselijkheid
	Niet bekend	Diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Verhoogde leverenzymen, afwijkende leverfunctie of hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Angio-oedeem, uitslag, urticaria, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer zelden	Rugpijn, artralgie, myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Verminderde nierfunctie, inclusief nierfalen in daarvoor gevoelige patiënten (zie rubriek 4.4)
-------------------------------	------	--

#### *Laboratoriumbevindingen*

Bij patiënten die met Atacand worden behandeld tegen hartfalen, komen vaak hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie voor. Periodieke controle van het serumcreatinine en -kalium 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

#### **België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomen

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

#### Behandeling

Mocht er symptomatische hypotensie optreden, dan moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld en moeten de vitale parameters worden gecontroleerd. De patiënt dient in rugligging te worden neergelegd met de benen omhoog. Bij onvoldoende effect dient het plasmavolume te worden aangevuld met behulp van infusie van bijvoorbeeld een fysiologische zoutoplossing. Wanneer deze maatregelen onvoldoende zijn, kunnen sympathicomimetica worden toegediend. Candesartan is niet te verwijderen door hemodialyse.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

Angiotensine II is het primaire vaso-actieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Het speelt een rol in de pathofysiologie van hypertensie, hartfalen en andere cardiovasculaire aandoeningen en heeft tevens invloed op de pathogenese van eindorgaanhypertrofie en -schade. De belangrijkste fysiologische effecten van angiotensine II, zoals vasoconstrictie, aldosteronstimulatie, regulatie van de zout- en waterhomeostase en stimulatie van celgroei, worden gemedieerd via binding aan de receptor van het type 1 (AT<sub>1</sub>).

### Farmacodynamische effecten

Candesartan cilexetil is een prodrug, geschikt voor orale toediening. Het wordt door esterhydrolyse tijdens absorptie vanuit het maag-darmkanaal snel omgezet tot de werkzame stof, candesartan. Candesartan is een AIIIRA, selectief voor de AT<sub>1</sub>-receptoren, met een sterke binding aan en langzame dissociatie van deze receptor. Candesartan heeft geen agonistische activiteit.

Candesartan veroorzaakt geen inhibitie van ACE (het enzym 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 gecontroleerd klinisch onderzoek waarin candesartan vergeleken werd met ACE-remmers, was de incidentie van hoest lager in patiënten die candesartan cilexetil kregen toegediend. Candesartan bindt zich niet aan of blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionkanalen die bij de cardiovasculaire regulatie van belang zijn. Het antagonisme van de angiotensine II (AT<sub>1</sub>)-receptoren leidt tot een dosisafhankelijke toename van de renine-, angiotensine I- en angiotensine II-plasmaspiegels, en een afname van de aldosteronplasma-spiegel.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### Hypertensie

Bij hypertensie veroorzaakt candesartan een dosis-afhankelijke en langdurige daling van de arteriële bloeddruk. De bloeddruk wordt verlaagd doordat Atacand de systemische perifere vaatweerstand vermindert zonder een reflectoire toename van de hartfrequentie. Er zijn geen aanwijzingen dat candesartan een ernstige of overmatige 'first dose' hypotensie geeft of bij het stoppen van de behandeling een reboundeffect veroorzaakt.

Na eenmalige toediening van candesartan cilexetil treedt gewoonlijk binnen 2 uur het bloeddrukverlagende effect op. Bij voortgezette behandeling wordt in het algemeen bij alle doses binnen 4 weken verreweg het grootste gedeelte van het bloeddrukverlagend effect bereikt en gehandhaafd bij langdurige onderhoudsbehandeling. Volgens een meta-analyse was het gemiddelde additionele effect van een dosisverhoging van 16 mg naar 32 mg eenmaal daags gering. Wanneer de interindividuele variatie in overweging wordt genomen, dan is een meer dan gemiddeld effect bij sommige patiënten te verwachten. Candesartan cilexetil eenmaal daags geeft een effectieve en gelijkmatige bloeddrukverlaging over 24 uur met kleine piek-dalverschillen gedurende het toedieningsinterval. Het bloeddrukverlagende effect en de verdraagbaarheid van candesartan en losartan werden vergeleken in twee gerandomiseerde, dubbelblinde studies met een totaal van 1.268 patiënten met milde tot matige hypertensie. De bloeddrukverlaging op het moment van dal (systolisch/diastolisch) was 13,1/10,5 mmHg bij candesartan cilexetil 32 mg eenmaal daags en 10,0/8,7 mmHg bij losartankalium 100 mg eenmaal daags (verschil in bloeddrukverlaging 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide en candesartan cilexetil geeft een additioneel bloeddrukverlagend effect. Een additioneel bloeddrukverlagend effect wordt ook gezien bij gelijktijdige toediening van candesartan cilexetil met felodipine of amlodipine.

Geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem blokkeren, hebben een minder sterk antihypertensief effect bij negroïde patiënten (patiënten die gewoonlijk een laag reninegehalte hebben) dan bij niet-negroïde patiënten. Dit is ook het geval met candesartan. In een open-label klinisch onderzoek bij 5.156 patiënten met diastolische hypertensie, was de bloeddrukdaling gedurende candesartanbehandeling significant minder bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten (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 wordt of gehandhaafd of neemt toe, terwijl de renale vasculaire weerstand en de filtratiefraction afnemen. In een 3-maanden-durende klinische studie bij hypertensieve patiënten met diabetes mellitus type 2 en microalbuminurie,

verlaagde anti-hypertensieve behandeling met candesartan cilexetil de albumine-excretie in de urine (albumine/creatinine ratio, gemiddeld 30%, 95% CI 15-42%). Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over het effect van candesartan op de progressie van diabetische nefropathie.

De effecten van candesartan cilexetil 8-16 mg (gemiddelde dosis 12 mg), eenmaal daags, op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, zijn geëvalueerd in een gerandomiseerd klinisch onderzoek gedurende gemiddeld 3,7 jaar bij 4.937 oudere patiënten (70-89 jaar; waarvan 21% 80 jaar of ouder), met milde tot matige hypertensie (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). De patiënten kregen candesartan cilexetil of placebo toegediend met, indien nodig, andere additieve antihypertensieve medicatie. De bloeddruk werd gereduceerd van 166/90 tot 145/80 mmHg in de candesartan-groep 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, niet-fataal myocardinfarct). Er waren 26,7 voorvallen per 1000 patiëntjaren in de candesartan-groep tegenover 30,0 voorvallen per 1000 patiëntjaren in de controlegroep (relatief risico 0,89, 95% CI 0,75 tot 1,06,  $p=0,19$ ).

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

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

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

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten mogen daarom niet gelijktijdig worden ingenomen door 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.

#### 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.

Van 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 veranderingcurve 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, hetgeen een beslissende beoordeling van de baten-risicoverhouding in deze leeftijdsgroep moeilijk maakt.

Van 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% negroïde patiënten en 29% meisjes; de gemiddelde leeftijd +/- SD was 12,9 +/- 2,6 jaar. Bij de kinderen van 6 tot < 17 jaar was de tendens dat het effect op de bloeddruk bij negroïde patiënten minder was dan bij niet-negroïde patiënten.

### Hartfalen

Behandeling met candesartan cilexetil vermindert mortaliteit, vermindert hospitalisatie ten gevolge van hartfalen en verbetert de symptomen bij patiënten met een verminderde systolische linkerventrielfunctie zoals werd aangetoond in het 'Candesartan in Heartfailure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity' (CHARM) programma.

Dit placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studieprogramma bij patiënten met chronisch hartfalen (CHF) met NYHA functieklasse II tot en met IV bestond uit 3 afzonderlijke studies: CHARM-Alternative ( $n = 2.028$ ) bij patiënten met LVEF (linkerventrikel ejectiefractie)  $\leq 40\%$  die niet met een ACE-remmer werden behandeld vanwege onverdraagbaarheid (voornamelijk vanwege hoest, 72%), CHARM-Added ( $n = 2.548$ ) bij patiënten met LVEF  $\leq 40\%$  die behandeld werden met een ACE-remmer, en CHARM-Preserved ( $n = 3.023$ ) bij patiënten met LVEF  $> 40\%$ . Patiënten met optimale CHF-therapie voor aanvang van de studie werden gerandomiseerd naar placebo of candesartan cilexetil (titratie van 4 mg of 8 mg eenmaal daags naar 32 mg eenmaal daags of de hoogst verdragen dosis, gemiddelde dosis 24 mg) en opgevolgd gedurende een mediane periode van 37,7 maanden. Na 6 maanden behandeling namen 63% van de patiënten die nog steeds candesartan cilexetil namen (89%) de streefdosis van 32 mg.

Bij CHARM-Alternative was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of eerste hospitalisatie ten gevolge van chronisch hartfalen significant verminderd met candesartan vergeleken met placebo, hazard ratio (HR) 0,77 (95% CI: 0,67-0,89,  $p < 0,001$ ). Dit komt overeen met een relatieve risico reductie van 23%. 33,0% (95% CI: 30,1-36,0) van de patiënten onder candesartan, en 40,0% (95% CI: 37,0-43,1) van de patiënten onder placebo hebben dit eindpunt bereikt, het absolute verschil was 7,0% (95% CI: 11,2-2,8). Om te voorkomen dat één patiënt overleed aan een cardiovasculair event of werd opgenomen voor de behandeling van hartfalen was het nodig om veertien patiënten te behandelen voor de duur van de studie. Het samengestelde eindpunt van mortaliteit (alle oorzaken) of eerste hospitalisatie ten gevolge van chronisch hartfalen was ook significant verminderd met candesartan, HR 0,80 (95% CI: 0,70-0,92  $p = 0,001$ ). 36,6% (95% CI: 33,7-39,7) van de patiënten onder candesartan en 42,7% (95% CI: 39,6-45,8) van de patiënten onder placebo hebben dit eindpunt bereikt, het absolute verschil was 6,0% (95% CI: 10,3-1,8). Zowel de componenten mortaliteit als morbiditeit (hospitalisatie ten gevolge van chronisch hartfalen) van deze samengestelde eindpunten

droegen bij aan de positieve effecten van candesartan. De behandeling met candesartan cilexetil resulteerde in een verbeterde NYHA-functieklasse ( $p=0,008$ ).

Bij CHARM-Added was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of eerste hospitalisatie ten gevolge van chronisch hartfalen significant verminderd met candesartan vergeleken met placebo, HR 0,85 (95% CI: 0,75 tot 0,96,  $p=0,011$ ). Dit komt overeen met een relatieve risico reductie van 15%. 37,9% (95% CI: 35,2 tot 40,6) van de patiënten onder candesartan en 42,3% (95% CI: 39,6 tot 45,1) van de patiënten onder placebo hebben dit eindpunt bereikt, het absolute verschil was 4,4% (95% CI: 8,2 tot 0,6). Om te voorkomen dat één patiënt overleed aan een cardiovasculair event of opgenomen werd voor de behandeling van hartfalen was het nodig om 23 patiënten te behandelen voor de duur van de studie. Het samengestelde eindpunt van mortaliteit (alle oorzaken) of eerste hospitalisatie ten gevolge van chronisch hartfalen was ook significant verminderd met candesartan, HR 0,87 (95% CI: 0,78 tot 0,98  $p=0,021$ ). 42,2% (95% CI: 39,5 tot 45,0) van de patiënten onder candesartan, en 46,1% (95% CI: 43,4 tot 48,9) van de patiënten onder placebo hebben dit eindpunt bereikt, het absolute verschil was 3,9% (95% CI: 7,8 tot 0,1). Zowel de componenten mortaliteit als morbiditeit van deze samengestelde eindpunten droegen bij aan de positieve effecten van candesartan. De behandeling met candesartan cilexetil resulteerde in een verbeterde NYHA-functieklasse ( $p=0,020$ ).

Bij CHARM-Preserved was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of eerste hospitalisatie ten gevolge van chronisch hartfalen niet statistisch significant verminderd, HR 0,89 (95% CI: 0,77 tot 1,03,  $p=0,118$ ).

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

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

Bij patiënten met chronisch hartfalen en verminderde systolische linkerventrikelfunctie (linkerventrikel ejectiefractie, LVEF  $\leq 40\%$ ) vermindert candesartan de systemische vasculaire weerstand en pulmonale capillaire wiggedruk, verhoogt het de plasmarenineactiviteit en angiotensine II-concentratie en vermindert het de aldosteronspiegels.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie en distributie

Na orale toediening wordt candesartan cilexetil omgezet in de actieve stof candesartan. De absolute biologische beschikbaarheid van candesartan is ongeveer 40% na een orale oplossing van candesartan cilexetil. De relatieve biologische beschikbaarheid van het tabletpreparaat vergeleken met dezelfde orale oplossing is ongeveer 34% met een zeer kleine variabiliteit. Derhalve is de geschatte absolute biologische beschikbaarheid van de tablet 14%. De gemiddelde piekconcentratie ( $C_{max}$ ) in serum wordt 3-4 uur na inname van de tablet bereikt. De serumconcentraties van candesartan verhogen lineair met toenemende doses binnen het therapeutisch doseringsbereik. Er zijn geen geslacht-afhankelijke verschillen in de farmacokinetiek van candesartan waargenomen. De AUC (area under the serum concentration *versus* time curve) van candesartan wordt door voedselinname niet significant beïnvloed.

Candesartan wordt in hoge mate aan plasma-eiwitten (> 99%) gebonden. Het schijnbare verdelingsvolume van candesartan is 0,1 l/kg.

De biologische beschikbaarheid van candesartan wordt door voedsel niet beïnvloed.

#### Biotransformatie en eliminatie

Candesartan wordt hoofdzakelijk onveranderd in urine en gal uitgescheiden. Slechts een klein gedeelte wordt geëlimineerd via metabolisme door de lever (CYP2C9). De beschikbare interactiestudies tonen geen effect op CYP2C9, noch op CYP3A4. Gebaseerd op *in vitro* gegevens, wordt geen *in vivo* interactie verwacht 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 ca. 9 uur. Er treedt geen accumulatie op na herhaalde toediening.

De totale plasmaklaring van candesartan is ongeveer 0,37 ml/min/kg. De renale klaring is ca. 0,19 ml/min/kg. Renale eliminatie van candesartan vindt door zowel glomerulaire filtratie als actieve tubulaire secretie plaats. Na orale toediening van <sup>14</sup>C-gelabeld candesartan cilexetil wordt ongeveer 26% van de dosis in de urine uitgescheiden als candesartan en 7% als een inactieve metaboliet; in de feces wordt ongeveer 56% van de dosis aangetroffen als candesartan en 10% als inactieve metaboliet.

#### Farmacokinetiek bij speciale patiëntgroepen

De  $C_{max}$  en de AUC van candesartan zijn hoger bij ouderen (> 65 jaar) dan bij jonge patiënten (respectievelijk ongeveer 50% en 80%). De bloeddrukrespons en de incidentie van bijwerkingen zijn echter gelijkaardig na eenzelfde dosis Atacand bij jongeren en ouderen (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een milde tot matige nierinsufficiëntie was, vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie, na herhaald toedienen de  $C_{max}$  en AUC van candesartan verhoogd met respectievelijk ongeveer 50% en 70%. De eliminatiehalfwaardetijd veranderde echter niet. De overeenkomstige veranderingen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis waren respectievelijk ongeveer 50% en 110%. De eliminatiehalfwaardetijd van candesartan was bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ongeveer verdubbeld. De AUC van candesartan bij hemodialysepatiënten was gelijkaardig aan deze van patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

In twee studies bij patiënten met milde 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.

#### Pediatrische populatie

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

Van 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 de  $C_{max}$  en de AUC enerzijds en leeftijd of gewicht anderzijds. Er zijn geen gegevens over klaring verzameld; daarom is de mogelijkheid van een correlatie tussen klaring en gewicht/leeftijd in deze populatie onbekend.

Van de kinderen van 6 tot < 17 jaar kregen 22 kinderen een eenmalige dosis van 16 mg als tablet. Er was geen correlatie tussen de  $C_{max}$  en de AUC enerzijds en leeftijd anderzijds. Het gewicht lijkt echter een significante correlatie te vertonen met de  $C_{max}$  ( $p=0,012$ ) en de AUC ( $p=0,011$ ). Er zijn 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 deze bij volwassenen voor eenzelfde dosis.

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

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij klinisch relevante doseringen was er geen bewijs voor abnormale systemische of doelorgaan toxiciteit. In preklinisch veiligheidsonderzoek had candesartan in hoge doseringen bij muizen, ratten, honden en apen, effecten op de nier en rode bloedcel parameters. Candesartan veroorzaakte een afname van rode bloedcel parameters zoals erythrocyten, hemoglobine, hematocriet. Effecten op de nieren zoals interstitiële nefritis, tubulaire distensie, basofiele tubulae en toegenomen plasma-ureum en –creatinine concentraties, werden door candesartan geïnduceerd; mogelijk zijn deze effecten secundair aan het hypotensieve effect wat leidt tot veranderingen in de renale perfusie. Candesartan induceerde bovendien hyperplasie/hypertrofie van de juxta-glomulaire cellen. Er wordt aangenomen dat deze veranderingen het gevolg zijn van de farmacologische werking van candesartan. Bij therapeutische doses candesartan bij mensen lijkt de hyperplasie/hypertrofie van de renale juxta-glomulaire cellen niet relevant 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 er in deze onderzoeken geen niet-waargenomen effectniveau bepaald is, zijn de veiligheidsmarges voor de effecten op het hartgewicht en de klinische relevantie van de bevinding onbekend.

Tijdens de late zwangerschap is foetale toxiciteit waargenomen (zie rubriek 4.6).

De gegevens van *in vitro* en *in vivo* mutageniteitstesten duiden erop dat candesartan onder omstandigheden van klinisch gebruik geen mutagene of clastogene activiteit zal vertonen.

Er was geen bewijs voor carcinogeniteit.

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumcarmellose

Hydroxypropylcellulose

Ijzeroxide, CI 77491 (E172) (enkel voor 8 mg, 16 mg en 32 mg tabletten)

Lactosemonohydraat

Magnesiumstearaat  
Maïszetmeel  
Macrogol

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

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

PVC/PVDC-blisterverpakkingen van 7, 14, 28, 30, 56, 90 en 98 tabletten.

HDPE-flessen van 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Duitsland

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

ATACAND 4 mg (blisterverpakking):	BE190644
ATACAND 4 mg (fles):	BE190574
ATACAND 8 mg (blisterverpakking):	BE190617
ATACAND 8 mg (fles):	BE190556
ATACAND 16 mg (blisterverpakking):	BE190592
ATACAND 16 mg (fles):	BE190531
ATACAND 32 mg (blisterverpakking):	BE267924
ATACAND 32 mg (fles):	BE267906

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

Datum van eerste vergunning (4 mg, 8 mg en 16 mg tabletten): 19 januari 1998.

Datum van eerste vergunning (32 mg tabletten): 11 oktober 2004.

Datum van hernieuwing van de vergunning (4 mg, 8 mg en 16 mg tabletten): 10/08/2009.

Datum van hernieuwing van de vergunning (32 mg tabletten): 10/08/2009.

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

05/2023

Goedkeuringsdatum: 03/2024