

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Candesartan EG 2 mg tabletten  
Candesartan EG 4 mg tabletten  
Candesartan EG 8 mg tabletten  
Candesartan EG 16 mg tabletten  
Candesartan EG 32 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2 mg candesartancilexetil.  
Elke tablet bevat 4 mg candesartancilexetil.  
Elke tablet bevat 8 mg of candesartancilexetil.  
Elke tablet bevat 16 mg of candesartancilexetil.  
Elke tablet bevat 32 mg of candesartancilexetil.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet van 2 mg bevat 90,6 mg lactose (onder de vorm van monohydraat).  
Elke tablet van 4 mg bevat 88,7 mg lactose (onder de vorm van monohydraat).  
Elke tablet van 8 mg bevat 49,4 mg lactose (onder de vorm van monohydraat).  
Elke tablet van 16 mg bevat 98,7 mg lactose (onder de vorm van monohydraat).  
Elke tablet van 32 mg bevat 197,5 mg lactose (onder de vorm van monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Candesartan EG 2 mg tabletten zijn ronde, witte tot gebroken witte tabletten met een diameter van 7 mm met een "2" aan de ene kant.

Candesartan EG 4 mg tabletten zijn ronde, witte tot gebroken witte tabletten met een diameter van 7 mm met een breukstreep aan de ene kant en een "4" aan de andere kant.

Candesartan 8 mg: ronde, roze tablet (niet gelijkmatig met mogelijke kleine donkerdere of witte vlekken) met een diameter van 6,4 mm, met een breukstreep aan de ene kant en een "8" ' aan de andere kant.

Candesartan 16 mg: ronde, roze tablet (niet gelijkmatig met mogelijke kleine donkerdere of witte vlekken) met een diameter van 7 mm, met een breukstreep aan de ene kant en een "16" ' aan de andere kant.

Candesartan 32 mg: ronde, roze tablet (niet gelijkmatig met mogelijke kleine donkerdere of witte vlekken) met een diameter van 9,5 mm, met een breukstreep aan de ene kant en een "32" ' aan de andere kant.

De tabletten van 4 mg, 8 mg, 16 mg and 32 mg kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Candesartan EG is geïndiceerd voor de:

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

#### Dosering bij hypertensie

De aanbevolen aanvangsdosis en gebruikelijke onderhoudsdosis bedraagt 8 mg Candesartan EG eenmaal daags.

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

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

#### *Oudere patiënten*

De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast bij bejaarde patiënten.

#### *Patiënten met een verminderd intravasculair volume*

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

#### *Nierinsufficiëntie*

De aanvangsdosis bedraagt 4 mg bij patiënten met een verstoorde nierfunctie, inclusief hemodialysepatiënten. De dosis moet aangepast worden aan de respons. De ervaring bij patiënten met zeer ernstige of terminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 15 ml/minuut) (zie rubriek 4.4) is beperkt.

#### *Leverinsufficiëntie*

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

#### *Patiënten met een zwarte huid*

Het antihypertensieve effect van candesartan is minder uitgesproken bij patiënten met een zwarte huid dan bij niet-zwarte patiënten. Bijgevolg kunnen een optitratie van Candesartan EG en gelijktijdige behandeling vaker nodig zijn voor de bloeddrukcontrole bij patiënten met een zwarte huid dan bij niet-zwarte patiënten (zie rubriek 5.1).

#### *Pediatrische patiënten*

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

De aanbevolen aanvangsdosis is 4 mg eenmaal daags.

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

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

Het antihypertensieve effect wordt grotendeels bereikt binnen 4 weken.

Voor kinderen met mogelijke intravasculaire volumedepletie (bijv. patiënten behandeld met diuretica, vooral diegene met een verstoorde nierfunctie), moet de behandeling met Candesartan EG opgestart worden onder nauwgezet medisch toezicht en een lagere aanvangsdosis dan de hierboven vermelde gewone aanvangsdosis worden overwogen (zie rubriek 4.4).

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

#### *Pediatrie patiënten met een zwarte huid*

Het antihypertensieve effect van candesartan is minder uitgesproken bij patiënten met een zwarte huid dan bij niet-zwarte patiënten (zie rubriek 5.1).

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

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

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

#### Dosering bij hartfalen

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

#### *Bijzondere patiëntenpopulaties*

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet nodig voor bejaarde patiënten of bij patiënten met een verminderd intravasculair volume, nierinsufficiëntie of lichte tot matige leverinsufficiëntie.

#### *Pediatrie patiënten*

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

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Candesartan EG dient eenmaal daags, met of zonder voedsel, ingenomen te worden. De biologische beschikbaarheid van candesartan wordt niet door voedselinname beïnvloed.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel 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).
- Ernstig verstoorde leverfunctie en/of cholestase.
- Kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 5.3).
- Het gelijktijdige gebruik van Candesartan EG met aliskirenhoudende middelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een verstoorde nierfunctie (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 zijn aanwijzingen dat het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren het risico verhoogt op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen). Dubbele blokkade van het RAAS door de combinatie van ACE-remmers met 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-receptorblokkers mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met een diabetische nefropathie.

##### Verstoorde nierfunctie

Zoals met andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem remmen, kunnen wijzigingen van de nierfunctie verwacht worden bij vatbare patiënten die met Candesartan EG worden behandeld.

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

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

##### Pediatrische patiënten inclusief patiënten met een verstoorde nierfunctie

Candesartan werd niet bestudeerd bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid lager dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (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 candesartan wordt gebruikt in combinatie met een ACE-remmer. Drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een mineralocorticoïdreceptorantagonist en candesartan wordt ook niet aanbevolen. Dergelijke combinaties mogen alleen gebruikt worden onder supervisie van een specialist en de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk moeten regelmatig worden gecontroleerd.

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

##### Hemodialyse

Tijdens dialyse kan de bloeddruk bijzonder gevoelig zijn voor AT<sub>1</sub>-receptorblokkade als gevolg van een verminderd plasmavolume en activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Daarom moet Candesartan EG zorgvuldig getitreerd worden met een nauwlettende monitoring van de bloeddruk bij hemodialysepatiënten.

#### Stenose van de arteria renalis

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

#### Niertransplantatie

Er is beperkte ervaring met de toediening van Candesartan bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan.

#### Hypotensie

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

Voor kinderen met een mogelijk verminderd intravasculair volume (bijv. patiënten behandeld met diuretica, vooral diegene met een verstoorde nierfunctie), moet de behandeling met candesartan opgestart worden onder nauwlettend medisch toezicht en moet er een lagere aanvangsdosering worden overwogen (zie rubriek 4.2).

#### Anesthesie en chirurgie

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

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

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

#### Primair hyperaldosteronisme

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

#### Hyperkaliëmie

Gelijktijdig gebruik van Candesartan EG met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumhoudende zoutsubstituten of andere geneesmiddelen die de kaliumspiegel kunnen verhogen (bijv. heparine, combinaties van trimethoprim/sulfamethoxazol), kan tot een toename van de kaliumserumspiegel leiden bij hypertensieve patiënten. De kaliumspiegel moet op gepaste wijze worden gecontroleerd.

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

#### Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II receptorantagonisten, waaronder candesartan (zie rubriek 4.8). Deze patiënten presenteerden zich met

buikpijn, misselijkheid, braken en diarree. De symptomen verdwenen na staken van de angiotensine II receptorantagonisten. Als intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet candesartan worden gestaakt en moet passende monitoring worden gestart totdat de symptomen volledig zijn verdwenen.

#### Algemeen

Bij patiënten van wie de vaattonus en nierfunctie overwegend afhankelijk zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of een onderliggende nieraandoening met inbegrip van een stenose van de arteria renalis), werd behandeling met andere geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen. De mogelijkheid van soortgelijke effecten met AIIRA's kan niet worden uitgesloten. Zoals met alle antihypertensiva kan een overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met een ischemische hartaandoening of een ischemische cerebrovasculaire aandoening tot een myocardinfarct of een beroerte leiden.

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

#### Zwangerschap

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

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

#### Candesartan EG bevat lactose

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

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

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

Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumhoudende zoutsubstituten of andere geneesmiddelen (bijv. heparine) kunnen de kaliumspiegels verhogen. Kalium dient op gepaste wijze te worden opgevolgd (zie rubriek 4.4).

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

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

Net als met ACE-remmers kan gelijktijdige toediening van AIIRA's en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op achteruitgang van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen en een verhoging van de kaliumserumspiegel, vooral bij patiënten met een bestaande verstoorde nierfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van de combinatie, vooral bij bejaarden. De patiënten moeten voldoende worden gehydrateerd en de opvolging van de nierfunctie moet worden overwogen na de start van de gelijktijdige behandeling en periodiek daarna.

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

#### Pediatrische patiënten

Interactiestudies werden enkel uitgevoerd bij volwassenen.

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

#### Zwangerschap

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

Er zijn geen eenduidige epidemiologische aanwijzingen ten aanzien van de teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een licht verhoogd risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens beschikbaar zijn over het risico met AIIRA's, bestaat de mogelijkheid dat deze geneesmiddelklasse een vergelijkbaar risico inhoudt. 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 zo nodig een alternatieve therapie worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan AIIRA's gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap foetale toxiciteit (verstoorde nierfunctie, oligohydrannie, vertraagde schedelossificatie) en neonatale toxiciteit (verstoorde nierfunctie, 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 van wie de moeder AIIRA-therapie hebben gekregen, moeten nauwlettend geobserveerd worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### Borstvoeding

Aangezien er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van candesartan tijdens de borstvoedingsperiode, wordt Candesartan EG niet aanbevolen. Alternatieve behandelingen met een beter bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de borstvoeding zijn raadzaam, vooral bij pasgeborenen die borstvoeding krijgen of prematuren.

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

## Behandeling van hypertensie

In gecontroleerde klinische studies waren de bijwerkingen licht en voorbijgaand van aard. De totale frequentie van bijwerkingen vertoonde geen correlatie met de dosis of de leeftijd. Stopzettingen van de behandeling wegens bijwerkingen waren vergelijkbaar met candesartancilexetil (3,1%) en placebo (3,2%).

In een analyse van samengevoegde gegevens uit klinisch onderzoek met hypertensieve patiënten werden de bijwerkingen van candesartancilexetil gedefinieerd op basis van een incidentie van bijwerkingen met candesartan cilexetil die ten minste 1% hoger lag dan de incidentie waargenomen met placebo. Volgens deze definitie werden (draai)duizeligheid, hoofdpijn en luchtweginfecties het vaakst gemeld.

De onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer afkomstig van klinische studies en ervaring na het in de handel brengen.

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

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

### *Laboratoriumbevindingen*

Over het algemeen oefende candesartan geen klinisch significante invloed uit op de standaard laboratoriumwaarden. Zoals voor andere inhibitoren van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem werden geringe afnames in hemoglobine waargenomen. Routinematige controle van de laboratoriumwaarden is gewoonlijk niet nodig bij patiënten die Candesartan EG krijgen. Bij patiënten met een verstoorde nierfunctie is echter periodieke opvolging van de kaliumserumspiegels en de creatininespiegels wel aanbevolen.

### *Pediatrische patiënten*

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

- Hoofdpijn, duizeligheid en infecties van de bovenste luchtwegen treden “zeer vaak” op (d.w.z.  $\geq 1/10$ ) bij kinderen en “vaak” ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) bij volwassenen.
- Hoest treedt “zeer vaak” op (d.w.z.  $> 1/10$ ) bij kinderen en “zeer zelden” ( $< 1/10.000$ ) bij volwassenen.
- Uitslag treedt “vaak” op (d.w.z.  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) bij kinderen en “zeer zelden” ( $< 1/10.000$ ) bij volwassenen.
- Hyperkaliëmie, hyponatriëmie en een abnormale leverfunctie treden “soms” op ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) bij kinderen en “zeer zelden” ( $< 1/10.000$ ) bij volwassenen.
- Sinusaritmie, nasofaryngitis, pyrexie treden “vaak” op (d.w.z.  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) en orofaryngeale pijn “zeer vaak” (d.w.z.  $\geq 1/10$ ) bij kinderen, maar geen van deze bijwerkingen werd gemeld bij volwassenen. Het betreft hier echter tijdelijke en algemeen voorkomende kinderziekten.

Het algemene veiligheidsprofiel voor candesartancilexetil bij pediatrie patiënten verschilt niet significant van het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

### Behandeling van hartfalen

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

De onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer afkomstig van klinische studies en ervaring na het in de handel brengen.

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>	Zeer zelden	Leukopenie, neutropenie en agranulocytose
<b><i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i></b>	Vaak	Hyperkaliëmie
	Zeer zelden	Hyponatriëmie
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	Zeer zelden	Duizeligheid, hoofdpijn
<b><i>Bloedvataandoeningen</i></b>	Vaak	Hypotensie
<b><i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i></b>	Zeer zelden	Hoesten
	Zeer zelden	Misselijkheid, <u>intestinaal angio-oedeem</u>
	Niet bekend	Diarree
<b><i>Lever- en galaandoeningen</i></b>	Zeer zelden	Verhoogde leverenzymwaarden, abnormale leverfunctie of hepatitis
<b><i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i></b>	Zeer zelden	Angio-oedeem, rash, urticaria, jeuk
<b><i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i></b>	Zeer zelden	Rugpijn, artralgie, myalgie
<b><i>Nier- en urinewegaandoeningen</i></b>	Vaak	Verstoorde nierfunctie, inclusief nierfalen bij daarvoor vatbare patiënten (zie rubriek 4.4)

### *Laboratoriumbevindingen*

Hyperkaliëmie en verstoorde nierfunctie komen vaak voor bij patiënten die met candesartan worden behandeld voor de indicatie van hartfalen. Regelmatige controle van de serumcreatinine- en serumkaliumspiegel wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

**België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - [www.fagg.be](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).

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

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Op basis van farmacologische overwegingen is de voornaamste manifestatie van een overdosering waarschijnlijk symptomatische hypotensie en duizeligheid. In individuele gevallen van overdosering (tot 672 mg candesartancilexetil) bij volwassenen herstelden de patiënten zonder problemen.

### Behandeling

Mocht symptomatische hypotensie optreden, dan moet er een symptomatische behandeling worden ingesteld en de vitale functies worden gecontroleerd. De patiënt moet op de rug worden gelegd met de benen omhoog. Indien dit niet volstaat, moet het plasmavolume worden aangevuld door een infuus met bijvoorbeeld een isotonische zoutoplossing. Indien de bovenvermelde maatregelen niet volstaan, kunnen sympathicomimetica worden toegediend.

Candesartan wordt niet geklaard door hemodialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

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

### Werkingsmechanisme

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

### Farmacodynamische eigenschappen

Candesartancilexetil is een prodrug geschikt voor oraal gebruik. Het wordt snel omgezet in de werkzame stof candesartan door esterhydrolyse tijdens absorptie vanuit het maagdarmkanaal. Candesartan is een AIIIRA, selectief voor de AT<sub>1</sub>-receptoren, dat sterk bindt aan de receptor en er langzaam van vrijkomt. Het heeft geen enkele agonistische activiteit.

Candesartan veroorzaakt geen inhibitie van het ACE dat angiotensine I omzet in angiotensine II en bradykinine afbreekt. Er is geen enkel effect op het ACE en geen potentiëring van bradykinine of van P-substantie. In gecontroleerde klinische studies waarin candesartan werd vergeleken met ACE-remmers, was de incidentie van hoest lager bij patiënten die candesartancilexetil kregen. Candesartan bindt niet aan andere hormoonreceptoren of ionenkanalen die bij de cardiovasculaire regulatie van belang zijn en blokkeert deze niet. 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 plasmaconcentratie van aldosteron.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### ***Hypertensie***

Bij hypertensie veroorzaakt candesartan een dosisafhankelijke en langdurige daling van de arteriële bloeddruk. De antihypertensieve werking is het gevolg van de daling van de systemische perifere weerstand zonder reflectoire toename van de hartfrequentie. Er zijn geen aanwijzingen voor een belangrijke of overmatige hypotensie na toediening van de eerste dosis of voor een reboundeffect na stopzetting van de behandeling.

Na toediening van één enkele dosis candesartancilexetil treedt het antihypertensieve effect doorgaans binnen 2 uur op. Bij continue behandeling wordt de bloeddrukdaling, ongeacht de dosis, doorgaans grotendeels binnen vier weken bereikt en blijft deze behouden bij langdurige behandeling. Volgens een meta-analyse was het gemiddeld bijkomende effect van een dosisverhoging van 16 mg naar 32 mg eenmaal per dag gering. Gezien de interindividuele variabiliteit kan een sterker effect dan gemiddeld verwacht worden bij sommige patiënten. Candesartancilexetil eenmaal daags leidt tot een doeltreffende en gelijkmatige daling van de bloeddruk over 24 uur, met een klein verschil tussen het maximale effect en het laagste effect in het interval tussen twee doses. Het antihypertensieve effect en tolerantie van candesartan en losartan werden vergeleken in twee gerandomiseerde, dubbelblinde studies bij een totaal van 1.268 patiënten met lichte tot matige hypertensie. De maximale bloeddrukverlaging (systolisch/diastolisch) was 13,1/10,5 mmHg met candesartancilexetil 32 mg eenmaal daags en 10,0/8,7 mmHg met kaliumlosartan 100 mg eenmaal daags (verschil in bloeddrukverlaging 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Als candesartancilexetil gecombineerd wordt met hydrochloorthiazide, is de bloeddrukdaling additief. Een verhoogd bloeddrukverlagend effect wordt ook waargenomen bij gelijktijdige toediening van candesartancilexetil met amlodipine of felodipine.

Geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem blokkeren, hebben een minder uitgesproken antihypertensief effect bij patiënten met een zwarte huid (die meestal een lage reninestatus hebben) dan bij niet-zwarte patiënten van een ander ras. Dit is ook het geval voor candesartan. In een open label klinische experimentele studie bij 5156 patiënten met diastolische hypertensie was de bloeddrukverlaging tijdens behandeling met candesartan significant lager bij patiënten met een zwarte huid dan bij niet-zwarte 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 blijft ongewijzigd of neemt toe, terwijl de renale vaatweerstand en de filtratiefraction dalen. In een 3 maanden durende klinische studie bij hypertensiepatiënten met diabetes mellitus type 2 en microalbuminurie verminderde een antihypertensieve behandeling met candesartancilexetil de urinaire albumine-excretie (albumine/creatinineverhouding gemiddeld 30%, met 95% betrouwbaarheidsinterval 15-42%). Er zijn momenteel geen gegevens over het effect van candesartan op de progressie naar diabetische nefropathie.

De effecten van candesartancilexetil 8–16 mg (gemiddelde dosis 12 mg) eenmaal daags op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit werden geëvalueerd in een gerandomiseerd klinisch onderzoek met 4.937 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 1.000 patiëntjaren in de candesartangroep tegenover 30,0 voorvallen per 1.000 patiëntjaren in de controlegroep (relatief risico 0,89, 95% BI: 0,75 tot 1,06,  $p = 0,19$ ).

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

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

Deze studies hebben geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit aangetoond, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd waargenomen ten opzichte van 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 mogen daarom niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie 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 relevante ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker werden gerapporteerd in de aliskirengroep 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, multicentrische dosisbereikstudies gedurende 4 weken.

Bij de kinderen van 1 tot < 6 jaar werden 93 patiënten, van wie 74% met een nieraandoening, gerandomiseerd om eenmaal daags een orale dosis van candesartancilexetil als suspensie van 0,05, 0,20 of 0,40 mg/kg te krijgen. De primaire analysemethode was de helling van de veranderingscurve in de systolische bloeddruk (systolic blood pressure, SBP) in functie van de dosis. De SBP en de diastolische bloeddruk (diastolic blood pressure, DBP) daalden 6,0/5,2 tot 12,0/11,1 mmHg ten opzichte van de baseline met alle drie de doses candesartancilexetil. Aangezien er echter geen placebogroep was, blijft de werkelijke omvang van het effect op de bloeddruk onzeker, wat een beslissende beoordeling van de baten-risicoverhouding in deze leeftijdsgroep moeilijk maakt.

Bij de kinderen van 6 tot < 17 jaar werden 240 patiënten gerandomiseerd om ofwel placebo ofwel een lage, medium of hoge dosis candesartancilexetil in een verhouding van 1:2:2:2 te krijgen. Voor kinderen die minder dan 50 kg wogen, waren de doses candesartancilexetil 2, 8 of 16 mg eenmaal daags. Bij kinderen die meer dan 50 kg wogen, waren de doses candesartancilexetil 4, 16 of 32 mg eenmaal daags. Candesartan in samengevoegde doseringen verlaagde de SiSBP met 10,2 mmHg ( $P < 0,0001$ ) en de SiDBP ( $P = 0,0029$ ) met 6,6 mmHg ten opzichte van de uitgangswaarde. 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 uitgangswaarde. Ondanks het grote placebo-effect waren alle afzonderlijke doses candesartan (en alle gepoolde doses) aanzienlijk superieur aan placebo. De maximale respons in de daling van de bloeddruk bij kinderen onder en boven de 50 kg werd bereikt bij doses van respectievelijk 8 mg en 16 mg en het effect stagneerde na dat punt.

Van de kinderen die aan de studie deelnamen waren 47% patiënten met een zwarte huid en 29% meisjes; de gemiddelde leeftijd +/- SD was 12,9 +/- 2,6 jaar. Bij de kinderen van 6 tot < 17 jaar bestond een tendens waarbij het effect op de bloeddruk minder groot was bij patiënten met een zwarte huid dan bij niet-zwarte patiënten.

## **Hartfalen**

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

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

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

In CHARM-Added was het gecombineerde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of eerste hospitalisatie voor CHF significant verlaagd met candesartan in vergelijking met placebo (HR 0,85, 95% BI: 0,75 tot 0,96,  $p = 0,011$ ). Dit komt overeen met een relatieve risicoreductie van 15%. 37,9% (95% BI: 35,2 tot 40,6) van de patiënten onder candesartan en 42,3% (95% BI: 39,6 tot 45,1) van de patiënten onder placebo bereikten dit eindpunt, het absolute verschil was 4,4% (95% BI: 8,2 tot 0,6). Drieëntwintig patiënten dienden behandeld te worden tijdens de duur van de studie om te voorkomen dat één patiënt zou sterven ten gevolge van een cardiovasculair voorval of diende te worden gehospitaliseerd voor de behandeling van hartfalen. Het gecombineerde eindpunt van totale mortaliteit (alle oorzaken) of eerste hospitalisatie voor CHF was eveneens significant verlaagd met candesartan, HR 0,87 (95% BI: 0,78 tot 0,98,  $p = 0,021$ ). 42,2% (95% BI: 39,5 tot 45,0) van de patiënten onder candesartan en 46,1% (95% BI: 43,4 tot 48,9) van de patiënten onder placebo bereikten dit eindpunt, het absolute verschil was 3,9% (95% BI: 7,8 tot 0,1). Zowel de component mortaliteit als de component morbiditeit van deze gecombineerde eindpunten droeg bij tot het gunstige effect van candesartan. De behandeling met candesartancilexetil resulteerde in een verbeterde NYHA functionele klasse ( $p = 0,020$ ).

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

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

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

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie en distributie

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

Candesartan bindt in sterke mate aan plasma-eiwitten (meer dan 99%). Het schijnbare distributievolume van candesartan bedraagt 0,1 l/kg.

De biologische beschikbaarheid van candesartan wordt niet beïnvloed door voedselinname.

### Biotransformatie en eliminatie

Candesartan wordt hoofdzakelijk in onveranderde vorm uitgescheiden in de urine en de gal en slechts voor een klein gedeelte geëlimineerd via het levermetabolisme (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-isozymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van candesartan is ongeveer 9 uur. Er treedt geen accumulatie op na herhaalde toediening.

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

### Farmacokinetiek bij bijzondere patiëntenpopulaties

Bij ouderen (ouder dan 65 jaar) zijn de  $C_{max}$  en AUC van candesartan respectievelijk ongeveer 50% hoger en 80% groter dan bij jongere personen. De bloeddrukreactie en de incidentie van bijwerkingen zijn echter vergelijkbaar na toediening van eenzelfde dosis candesartan aan jongere en oudere 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% ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie, maar de  $t_{1/2}$  was niet gewijzigd. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie waren de overeenstemmende veranderingen respectievelijk ongeveer 50% en 110%. De terminale  $t_{1/2}$  van candesartan was ongeveer verdubbeld bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie. De AUC van

candesartan bij patiënten die hemodialyse ondergaan, was vergelijkbaar met die van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

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

Bij de kinderen van 6 tot < 17 jaar kregen 22 kinderen een eenmalige dosis van 16 mg als tablet. Er was geen correlatie tussen de  $C_{max}$  en 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 werden geen gegevens over de klaring verzameld; daarom is de mogelijke correlatie tussen klaring en leeftijd/gewicht in deze populatie onbekend.

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

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

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

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

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

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

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

Er zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit.

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat, maïszetmeel, hydroxypropylcellulose, calciumcarmellose, Macrogol 8000, magnesiumstearaat.

Rood ijzeroxide (E-172) (8 mg, 16 mg en 32 mg)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

De tabletten zijn beschikbaar in

#### Verpakkingen van 2 mg

PVC / aluminiumblisters: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 tabletten

HDPE flessen met PP dop met een geïntegreerd silicagel droogmiddel: 140 tabletten

#### Verpakkingen van 4 mg

PVC / aluminiumblisters: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 tabletten

HDPE flessen met PP dop met een geïntegreerd silicagel droogmiddel: 100 tabletten

#### Verpakkingen van 8 mg:

PVC / aluminiumblisters: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 tabletten

HDPE flessen met PP dop met een geïntegreerd silicagel droogmiddel: 100 tabletten

#### Verpakkingen van 16 mg:

PVC / aluminiumblisters: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 tabletten

HDPE flessen met PP dop met een geïntegreerd silicagel droogmiddel: 100 tabletten

#### Verpakkingen van 32 mg:

PVC / aluminiumblisters: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 tabletten

HDPE flessen met PP dop met een geïntegreerd silicagel droogmiddel: 100 tabletten

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

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b 22  
1020 Brussel

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

Candesartan EG 2 mg tabletten (blisterverpakking): BE663816  
Candesartan EG 2 mg tabletten (fles): BE663817

Candesartan EG 4 mg tabletten (blisterverpakking): BE663818  
Candesartan EG 4 mg tabletten (fles): BE663819

Candesartan EG 8 mg tabletten (blisterverpakking): BE663820  
Candesartan EG 8 mg tabletten (fles) : BE663821

Candesartan EG 16 mg tabletten (blisterverpakking): BE663822  
Candesartan EG 16 mg tabletten (fles): BE663823

Candesartan EG 32 mg tabletten (blisterverpakking): BE663824  
Candesartan EG 32 mg tabletten (fles) : BE663825

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24/01/2025  
Datum van verlenging van de vergunning:

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

Datum van de goedkeuring van de tekst: 08/2025