

Candesartan_Aurobindo 4, 8, 16, 32 mg, tabletten_ RVG 111811, 111812, 111814, 111815	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.1807 Pag. 1 van 17

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Candesartan cilexetil Aurobindo 4 mg, tabletten
Candesartan cilexetil Aurobindo 8 mg, tabletten
Candesartan cilexetil Aurobindo 16 mg, tabletten
Candesartan cilexetil Aurobindo 32 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat.

Elke tablet candesartan cilexetil Aurobindo 4 mg bevat 138 mg lactosemonohydraat.
Elke tablet candesartan cilexetil Aurobindo 8 mg bevat 133.95 mg lactosemonohydraat. Elke tablet candesartan cilexetil Aurobindo 16 mg bevat 125.60 mg lactosemonohydraat. Elke tablet candesartan cilexetil Aurobindo 32 mg bevat 251.20 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Candesartan cilexetil Aurobindo 4 mg tabletten

Witte tot gebroken witte, biconvexe, niet omhulde, ronde [diameter 7.3 mm] tabletten, ingeslagen met 'J' en '11' aan weerszijden van een breukstreep aan de ene kant en zonder opdruk aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Candesartan cilexetil Aurobindo 8 mg tabletten

Fletse roze, biconvexe, niet omhulde, ronde [diameter 7.3 mm] tabletten, ingeslagen met 'J' en '12' aan weerszijden van een breukstreep aan de ene kant en zonder opdruk aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Candesartan cilexetil Aurobindo 16 mg tabletten

Gele, biconvexe, niet omhulde, ronde [diameter 7.3 mm] tabletten, ingeslagen met 'J' en '13' aan weerszijden van een breukstreep aan de ene kant en zonder opdruk aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Candesartan cilexetil Aurobindo 32 mg tabletten

Gele, biconvexe, niet omhulde, ronde [diameter 10 mm] tabletten, ingeslagen met 'J' en '14' aan weerszijden van een breukstreep aan de ene kant en zonder opdruk aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Candesartan_Aurobindo 4, 8, 16, 32 mg, tabletten_ RVG 111811, 111812, 111814, 111815	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.1807 Pag. 2 van 17

Candesartan cilexetil Aurobindo is geïndiceerd voor de:

- behandeling van primaire hypertensie in volwassenen
- behandeling van hypertensie in kinderen en adolescenten van 6 tot <18 jaar
- volwassen patiënten met hartfalen en een verminderde systolische linkerventrikelfunctie (linkerventrikejectiefractie $\leq 40\%$) wanneer Angiotensine Converting Enzyme (ACE)-remmers niet verdragen worden of als toegevoegde medicatie bij ACE-remmers bij patiënten met symptomatisch hartfalen, ondanks een optimale behandeling voor hartfalen als mineralocorticoidreceptor antagonisten 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 candesartan cilexetil Aurobindo is 8 mg eenmaal daags. Het grootste gedeelte van het antihypertensief effect wordt binnen 4 weken bereikt. Bij patiënten waarvan de bloeddruk niet voldoende onder controle is, kan de dosis worden verhoogd tot 16 mg eenmaal daags of tot maximaal 32 mg eenmaal daags. De dosering dient op geleide van het bloeddrukverlagende effect te worden aangepast. Candesartan cilexetil Aurobindo kan ook worden gecombineerd met andere bloeddrukverlagende middelen. In combinatie methydrochloorthiazide is een additioneel bloeddrukverlagend effect aangetoond voor verschillende candesartan cilexetil doseringen (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

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 haemodialyse ondergaan, is de aanvangsdosering 4 mg. De dosis dient getitreerd te worden al naar gelang het effect. Er is beperkte ervaring bij patiënten met een zeer ernstige of eindstadium nierinsufficiëntie ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$) (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 al naar gelang het effect. Candesartan cilexetil is gecontraïndiceerd 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 candesartan cilexetil 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: De aanbevolen aanvangsdosering is 4 mg eenmaal daags.
- Voor patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg: Bij patiënten waarvan de bloeddruk niet voldoende wordt gereguleerd, kan de dosering worden verhoogd tot maximaal 8 mg eenmaal daags.
- Voor patiënten met een lichaamsgewicht $\geq 50 \text{ kg}$: Bij patiënten waarvan de bloeddruk niet voldoende wordt gereguleerd, kan de dosering worden verhoogd tot 8 mg eenmaal daags en vervolgens, indien nodig tot 16 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1).

Candesartan_Aurobindo 4, 8, 16, 32 mg, tabletten_ RVG 111811, 111812, 111814, 111815	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.1807 Pag. 3 van 17

Hogere doseringen dan 32 mg zijn niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

Het grootste gedeelte van het antihypertensieve effect wordt binnen 4 weken bereikt.

Bij kinderen met een verhoogd risico op intravasculaire volumedepletie (bijvoorbeeld patiënten die worden behandeld met diuretica, in het bijzonder patiënten die tevens een verminderde nierfunctie hebben) dient aanvang van de behandeling met candesartan cilexetil Aurobindo te geschieden onder stricte medische supervisie en dient een lagere aanvangsdosering dan de eerder genoemde algemene aanvangsdosering te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Candesartan cilexetil Aurobindo is niet onderzocht bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid minder dan 30 ml/min/1,73m². (zie rubriek 4.4).

Negroïde pediatrische patiënten

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

Kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 jaar

- De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.
- Candesartan cilexetil Aurobindo is gecontraïndiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 4.3).

Dosering bij hartfalen

De gebruikelijke aanbevolen aanvangsdosering van candesartan cilexetil is 4 mg eenmaal daags. Ophoging van de dosis naar de streefdosering van 32 mg eenmaal daags (maximale dosis) of de hoogst verdragen dosering vindt plaats 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 het meten van het serumcreatinine en -kalium. Candesartan Cilexetil Aurobindo kan worden toegediend met andere behandelingen voor hartfalen inclusief ACE-remmers, bètablokkers, diuretica en digitalis of een combinatie van deze geneesmiddelen. Candesartan Cilexetil Aurobindo 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 Candesartan Cilexetil Aurobindo 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

Een aanpassing van de aanvangsdosering voor oudere patiënten, of voor patiënten met intravasculaire volumedepletie, verminderde nierfunctie of mild tot matig verminderde leverfunctie is niet noodzakelijk.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

Candesartan_Aurobindo 4, 8, 16, 32 mg, tabletten_ RVG 111811, 111812, 111814, 111815	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.1807 Pag. 4 van 17

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van 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 Candesartan Cilexetil Aurobindo met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verminderde nierfunctie

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

Bij gebruik van candesartan cilexetil door patiënten met hypertensie en nierinsufficiëntie wordt het regelmatig controleren van het serumkalium en serumcreatinine geadviseerd. De ervaring is beperkt bij patiënten met een zeer ernstige of eindstadium nierinsufficiëntie ($Cl_{creatinine} < 15$ ml/min). Bij deze patiënten dient candesartan cilexetil 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 periodiek de nierfunctie beoordeeld te worden. Tijdens de dosistitratie van candesartan cilexetil wordt de controle van het serumcreatinine en -kalium aanbevolen. Klinische onderzoeken bij hartfalen includeerden geen patiënten met serumcreatinine > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

Pediatrische patiënten, inclusief patiënten met nierinsufficiëntie

Candesartan cilexetil Aurobindo is niet onderzocht bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid van minder dan 30 ml/min/1,73m² (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 Cilexetil Aurobindo wordt ingenomen in combinatie met een ACE-remmer. Drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een mineralocorticoïdreceptorantagonist en candesartan wordt ook niet aanbevolen. Het gebruik van deze combinaties 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 AT1-receptorblokkade als gevolg van een verminderd plasmavolume en activatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Candesartan cilexetil dient daarom zorgvuldig getitreerd te worden met een nauwkeurige controle van de bloeddruk bij patiënten die hemodialyse ondergaan.

Nierarteriostenose

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

Niertransplantatie

Candesartan_Aurobindo 4, 8, 16, 32 mg, tabletten_ RVG 111811, 111812, 111814, 111815	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.1807 Pag. 5 van 17

Er is beperkt klinisch bewijs met betrekking tot het gebruik van candesartancilexetil bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan.

Hypotensie

Hypotensie kan optreden bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met candesartan cilexetil. 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 verminderde volume.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)

Er is bewijs dat het gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) verhoogt. Dubbele blokkade van RAAS door middel van het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5 en 5.1). Als dubbele-blokkade therapie absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet dit alleen gebeuren onder toezicht van een specialist en is een frequente nauwkeurige controle van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk nodig. ACE-remmers en angiotensine-II receptorantagonisten mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

Bij kinderen met een verhoogd risico op intravasculaire volumedepletie (bijvoorbeeld patiënten die worden behandeld met diuretica, in het bijzonder patiënten die tevens een verminderde nierfunctie hebben) dient de therapieaanvang met Candesartan cilexetil Aurobindo te geschieden onder strikte medische supervisie 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 oplossingen en/of geneesmiddelen met vaatvernauwende werking nodig kan zijn.

Aorta- en mitraalklepstenose (obstructieve hypertrofische cardiomyopathie)

Zoals bij andere vasodilatoren moet bijzondere voorzichtigheid worden betracht 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-angiotensinealdosteronsysteem. Derhalve wordt het gebruik van candesartan cilexetil bij deze patiënten niet aanbevolen.

Hyperkaliëmie

Gelijktijdig gebruik van candesartan cilexetil met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangende middelen of andere middelen die het serumkalium kunnen verhogen (zoals bijvoorbeeld heparine, co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) kunnen leiden tot verhogingen van het serumkalium bij hypertensieve patiënten. Het kaliumgehalte dient indien van toepassing te worden gecontroleerd.

Hyperkaliëmie kan optreden bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met candesartan cilexetil. Het wordt aanbevolen om periodiek het serumkalium te controleren. Gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer, een kaliumsparend diureticum (bijv. spironolacton) en candesartan cilexetil 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

Candesartan_Aurobindo 4, 8, 16, 32 mg, tabletten_ RVG 111811, 111812, 111814, 111815	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.1807 Pag. 6 van 17

Behandeling van patiënten van wie de vasculaire tonus en nierfunctie hoofdzakelijk afhankelijk zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (zoals bijvoorbeeld bij 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 helemaal worden uitgesloten bij AIIRA's. Een overmatige bloeddruk daling bij patiënten met een ischemische cardiopathie of een ischemische cerebrovasculaire ziekte kan, net zoals bij andere antihypertensiva, leiden tot een myocardinfarct of een beroerte.

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

Zwangerschap

AIIRA's moeten niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de AIIRA-therapie noodzakelijk wordt geacht. Als 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).

Bij post-menarche patiënten dient op regelmatige basis de mogelijkheid op een zwangerschap te worden beoordeeld. Om het risico op blootstelling aan candesartan tijdens zwangerschap te verkleinen, dient geschikte informatie te worden verstrekt en/of actie te worden genomen (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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 (bijvoorbeeld 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 (bijvoorbeeld heparine) kunnen kaliumspiegels verhogen. Het kaliumgehalte dient indien van toepassing 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 zou met AIIRA's kunnen voorkomen. Gelijktijdig gebruik van candesartan en lithium wordt niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk is wordt het zorgvuldig volgen van de serumlithiumconcentraties aanbevolen.

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

Net zoals met ACE-remmers kan gelijktijdige toediening van AIIRA's en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen en een verhoging van de kaliumbloedspiegel, met name bij patiënten met een bestaande verminderde nierfunctie. De combinatie dient met voorzichtigheid te worden toegediend, met name bij ouderen.

Candesartan_Aurobindo 4, 8, 16, 32 mg, tabletten_ RVG 111811, 111812, 111814, 111815	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.1807 Pag. 7 van 17

Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te worden en overwogen dient te worden 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 en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

AIIRA's worden niet aanbevolen voor gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). AIIRA's zijn gecontraïndiceerd 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 zwangerschap, tenzij het voortzetten van de AIIRA-therapie noodzakelijk wordt geacht. Als 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, oligohydramnie, achterstand in schedelverbening) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (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 candesartan cilexetil tijdens de borstvoeding wordt candesartan cilexetil niet aanbevolen en andere behandelingen met een beter bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding verdienen de voorkeur, in het bijzonder voor de 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 mogelijkheid om een voertuig te besturen en 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 candesartan cilexetil.

4.8 Bijwerkingen

Behandeling van hypertensie

Candesartan_Aurobindo 4, 8, 16, 32 mg, tabletten_ RVG 111811, 111812, 111814, 111815	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.1807 Pag. 8 van 17

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 postmarketingervaringen.

De frequenties zoals vermeld in de tabellen van rubriek 4.8 zijn: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10000, < 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10000$).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaireaandoeningen	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	Hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	zeer zelden	Misselijkheid
	niet bekend	Diarre
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 standaard laboratoriumparameters opgemerkt tijdens behandeling met candesartan cilexetil. Zoals bij andere remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn kleine verlagingen van de hemoglobinespiegel gezien. Routinecontroles van laboratoriumwaarden zijn meestal niet nodig bij patiënten die candesartan cilexetil gebruiken. Echter, bij patiënten met nierfunctiestoornissen is periodieke monitoring van de kaliumserumspiegels en de creatininespiegels aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van candesartan cilexetil werd onderzocht bij 255 hypertensieve kinderen en adolescenten, in de leeftijd van 6 tot <18 jaar, gedurende een 4 weken durende klinische studie naar de werkzaamheid en een open label studie die 1 jaar duurde (zie rubriek 5.1). Voor vrijwel alle verschillende systeemorgaanklassen behoren de frequenties van bijwerkingen in kinderen tot de klassen ‘vaak’ en ‘soms’. Hoewel de aard en ernst van bijwerkingen vergelijkbaar is met die van volwassenen (zie de bovenstaande tabel), komen alle bijwerkingen in kinderen en adolescenten voor met een verhoogde incidentie. Dit geldt met name voor de hieronder vermelde bijwerkingen.

- Hoofdpijn, duizeligheid en infectie van de bovenste luchtwegen komen ‘zeer vaak’ ($\geq 1/10$) voor

Candesartan_Aurobindo 4, 8, 16, 32 mg, tabletten_ RVG 111811, 111812, 111814, 111815	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.1807 Pag. 9 van 17

bij kinderen en ‘vaak’ ($\geq 1/100$, $< 1/10$) bij volwassenen.

- Hoest komt ‘zeer vaak’ ($> 1/10$) voor bij kinderen en ‘zeer zelden’ ($< 1/10.000$) bij volwassenen.
- Uitslag komt ‘vaak’ ($\geq 1/100$, $< 1/10$) voor bij kinderen en ‘zeer zelden’ ($< 1/10.000$) bij volwassenen.
- Hyperkaliëmie, hyponatriëmie en afwijkende leverfunctie komen ‘soms’ voor ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) bij kinderen en ‘zeer zelden’ ($< 1/10.000$) bij volwassenen.
- Sinusaritmie, nasofaryngitis, pyrexie komen ‘vaak’ ($\geq 1/100$, $< 1/10$) voor bij kinderen en orofaryngeale pijn ‘zeer vaak’ ($> 1/10$), maar geen van deze bijwerkingen is gerapporteerd voor volwassenen. Echter deze bijwerkingen zijn van tijdelijke aard en behoren tot veel voorkomende aandoeningen bij kinderen.

Het totale veiligheidsprofiel van candesartan cilexetil is bij pediatrische patiënten niet significant anders dan het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

Behandeling van hartfalen

Het bijwerkingenprofiel van candesartan cilexetil 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 candesartan cilexetil in doses tot 32 mg (n=3803) werd vergeleken met placebo (n=3796) beëindigde 21,0% van de candesartan cilexetil groep en 16,1% van de placebogroep de behandeling vanwege bijwerkingen. Het meest gerapporteerd werden hyperkaliëmie, hypotensie en verminderde nierfunctie. Deze bijwerkingen treden vaker op bij patiënten ouder dan 70 jaar, diabetespatiënten, of mensen die andere behandelingen krijgen 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 postmarketingervaringen.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	zeer zelden	Leukopenie, neutropenie en agranulocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperkaliëmie
	zeer zelden	Hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	zeer zelden	Duizeligheid, hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	zeer zelden	Hoesten
Maagdarmsstelselaandoeningen	zeer zelden	Misselijkheid
	niet bekend	Diarree
Lever- en galaandoeningen	zeer zelden	Verhoogde leverenzymwaarden, afwijkende leverfunctie of hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	zeer zelden	Angio-oedeem, uitslag, urticaria, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	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 candesartan cilexetil worden behandeld tegen hartfalen, komen vaak hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie voor. De 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

Candesartan_Aurobindo 4, 8, 16, 32 mg, tabletten_ RVG 111811, 111812, 111814, 111815	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.1807 Pag. 10 van 17

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

Mocht er symptomatische hypotensie optreden, dan moet ondersteunende behandeling worden ingesteld en 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 celtgroei, worden gemedieerd via binding aan de receptor van het type 1 (AT₁).

Farmacodynamische effecten

Candesartan cilexetil is een prodrug, geschikt voor orale toediening. Het wordt door esterhydrolysetijdens absorptie vanuit het maag-darmkanaal snel omgezet tot de werkzame stof, candesartan. Candesartan is een AIIA, selectief voor de AT₁-receptoren, met een sterke binding met en langzame dissociatie van deze receptor. Candesartan heeft geen agonistische activiteit.

Candesartan veroorzaakt geen inhibitie van het 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 en blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionkanalen die bij de cardiovasculaire regulatie van belang zijn. Het antagonisme van de angiotensine II (AT₁)-receptoren leidt tot een dosisafhankelijke toename van de renine-, angiotensine I- en angiotensine II-plasmaspiegels en een afname van de aldosteronplasmaspiegel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Hypertensie

Bij hypertensie veroorzaakt candesartan een dosis-afhankelijke en langdurige daling van de arteriële bloeddruk. De bloeddruk wordt verlaagd doordat candesartan cilexetil 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

Candesartan_Aurobindo 4, 8, 16, 32 mg, tabletten_ RVG 111811, 111812, 111814, 111815	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.1807 Pag. 11 van 17

stoppen van de behandeling een rebound-effect veroorzaakt.

Na eenmalige toediening van candesartan cilexetil is gewoonlijk binnen 2 uur het bloeddrukverlagende effect meetbaar. 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 1268 patiënten met milde tot matige hypertensie. De bloeddrukverlaging op moment van dal (systolisch/diastolisch) was 13,1/10,5 mmHg met candesartan cilexetil 32 mg eenmaal daags en 10,0/8,7 mmHg met 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 5156 patiënten met diastolische hypertensie, was de bloeddrukdaling gedurende candesartan behandeling 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 4937 oudere patiënten (70 -89 jaar; waarvan 21% 80 jaar of ouder) met milde tot matige hypertensie (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). 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 candesartangroep en van 167/90 tot 149/82 mmHg in de placebogroep. Statistisch was er geen significant verschil in het primaire eindpunt, ernstige cardiovasculaire voorvallen (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fatale stroke, 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, $p = 0,19$).

Pediatrische patiënten – hypertensie

In twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multi-center, 4-weken-durende studies met verschillende doseringen werden de antihypertensieve effecten van candesartan onderzocht bij hypertensieve kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 jaar en 6 tot 17 jaar.

Onder kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 jaar werden 93 patiënten, waarvan 74% met een

Candesartan_Aurobindo 4, 8, 16, 32 mg, tabletten_ RVG 111811, 111812, 111814, 111815	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.1807 Pag. 12 van 17

nieraandoening, gerandomiseerd om een orale dosis candesartan cilexetil suspensie te krijgen van 0,05, 0,20 of 0,40 mg/kg eenmaal daags. De voornaamste analysemethode was de mate van verandering (helling) van de systolische bloeddruk (SBP) als functie van de dosering. Over de drie doseringen candesartan cilexetil nam de SBP en de diastolische bloeddruk (DBP) af met 6,0/5,2 tot 12,0/11,1 mm Hg, ten opzichte van de baseline. Echter door het ontbreken van een placebogroep blijft de ware omvang van het effect op de bloeddruk onzeker en dit maakt het in deze leeftijdsgroep moeilijk om tot een definitieve conclusie te komen ten aanzien van de risico-baten balans.

Onder kinderen in de leeftijd van 6 tot 17 jaar werden 240 patiënten gerandomiseerd om placebo, een lage dosis, een gemiddelde dosis of een hoge dosis candesartan cilexetil te krijgen in een verhouding van 1:2:2:2). Bij kinderen met een lichaamsgewicht < 50 kg waren de doseringen candesartan cilexetil 2, 8 of 16 mg eenmaal daags. Bij kinderen met een lichaamsgewicht > 50 kg waren de doseringen candesartan cilexetil 4, 16 of 32 mg eenmaal daags. Gepoolde doseringen candesartan verlaagden de SiSBP met 10,2 mm Hg ($P<0,0001$) en SiDBP ($P=0,0029$) met 6,6 mm Hg ten opzicht van de baseline. In de placebogroep werd er ook een afname waargenomen in de SiSBP van 3,7 mm Hg ($P=0,0074$) en 1,80 mm Hg in de SiDBP ($p=0,0992$) ten opzichte van de baseline. Ondanks het grote placebo-effect, waren alle individuele candesartan doses (en alle gepoolde doses) significant superieur aan placebo. De maximale respons in bloeddrukreductie bij kinderen met een lichaamsgewicht onder en boven de 50 kg werd bereikt met een dosering van respectievelijk 8 mg en 16 mg en na dit punt vlakke het effect af.

Van de patiënten die deelnamen aan de studies was 47% negroïde en 29% was vrouwelijk; de gemiddelde leeftijd +/- SD was 12,9 +/- 2,6 jaar. Onder kinderen in de leeftijd van 6 tot 17 jaar werd een trend waargenomen van een verminderd effect op de bloeddruk bij negroïde patiënten ten opzichte van 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 linkerventrikelfunctie 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 gevolgd 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 risicoreductie van 23%. 33,0% (95% CI: 30,1-36,0) van de patiënten met candesartan, en 40,0% (95% CI: 37,0-43,1) van de patiënten met 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 met candesartan en 42,7% (95% CI: 39,6-45,8) van de patiënten met placebo hebben dit eindpunt bereikt, het absolute

Candesartan_Aurobindo 4, 8, 16, 32 mg, tabletten_ RVG 111811, 111812, 111814, 111815	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.1807 Pag. 13 van 17

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 functieklaas (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: 0,75-0,96, p=0,011). Dit komt overeen met een relatieve risicoreductie van 15%. 37,9% (95% CI: 35,2-40,6) van de patiënten met candesartan, en 42,3% (95% CI: 39,6-45,1) van de patiënten met placebo hebben dit eindpunt bereikt, het absolute verschil was 4,4% (95% CI: 8,2-0,6). 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: 0,78-0,98 p=0,021). 42,2% (95% CI: 39,5-45,0) van de patiënten met candesartan, en 46,1% (95% CI: 43,4-48,9) van de patiënten met placebo hebben dit eindpunt bereikt, het absolute verschil was 3,9% (95% CI: 7,8-0,1). 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 functieklaas (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: 0,77-1,03, 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: 0,79-0,98 p=0,018) en alle drie studies, HR 0,91 (95% CI: 0,83-1,00 p=0,055).

De positieve effecten van candesartan waren consistent ongeacht leeftijd, geslacht en bijkomende medicatie. Candesartan was ook effectief bij patiënten die zowel bèta-blokkers als ACE-remmers gelijktijdig gebruikten. Dit voordeel werd verkregen onafhankelijk of de in de behandelrichtlijnen 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 plasmarenine-activiteit en angiotensine II-concentratie, en vermindert het de aldosteronspiegels.

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

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

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

Candesartan_Aurobindo 4, 8, 16, 32 mg, tabletten_ RVG 111811, 111812, 111814, 111815	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.1807 Pag. 14 van 17

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 chronische nierziekte, hart- en vaatziekte of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Na orale toediening wordt candesartan cilexetil omgezet in de 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 serumconcentration 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 niet door voedsel beïnvloed.

Biotransformatie en eliminatie

Candesartan wordt hoofdzakelijk in onveranderde vorm 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 iso-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4 van het cytochroom P450. 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 ^{14}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%). Bloeddrukrespons en incidentie van bijwerkingen zijn echter na een zelfde dosis candesartan cilexetil gelijk 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%. Echter de eliminatiehalfwaardetijd veranderde 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

Candesartan_Aurobindo 4, 8, 16, 32 mg, tabletten_ RVG 111811, 111812, 111814, 111815	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.1807 Pag. 15 van 17

nierfunctiestoornis ongeveer verdubbeld. De AUC van candesartan bij hemodialysepatiënten was overeenkomstig bij 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 80% in de andere studie (zie rubriek 4.2). Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

In twee PK studies met een enkele dosering werden de farmacokinetische eigenschappen van candesartan onderzocht bij hypertensieve kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 jaar en 6 tot 17 jaar.

Onder kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 jaar, kregen 10 kinderen met een lichaamsgewicht van 10 tot 25 kg een enkele dosis van 0,2 mg/kg als orale suspensie. Er werd geen correlatie vastgesteld tussen C_{max} , AUC en leeftijd of gewicht. Er zijn geen gegevens verzameld over de klaring; daarom zijn er in deze populatie geen gegevens bekend over een eventueel verband tussen klaring en gewicht/leeftijd.

Onder kinderen in de leeftijd van 6 tot 17 jaar kregen 22 kinderen een enkele dosis van 16 mg als tablet. Er werd geen correlatie vastgesteld tussen C_{max} , AUC en leeftijd. Echter het lichaamsgewicht blijkt significant gecorreleerd aan de C_{max} ($p=0,012$) en aan de AUC ($p=0,011$). Er zijn geen gegevens verzameld over de klaring; daarom zijn er in deze populatie geen gegevens bekend over een eventueel verband tussen klaring en gewicht/leeftijd.

Kinderen >6 jaar vertoonden een vergelijkbare blootstelling als volwassenen die dezelfde dosering kregen.

De farmacokinetiek van candesartan cilexetil is niet bestudeerd bij pediatrische patiënten < 1jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij klinisch relevante doseringen was er geen bewijs voor abnormale systemische of doelorgaantoxiciteit. In preklinisch veiligheidsonderzoek had candesartan in hoge doseringen bij muizen, ratten, honden en apen, effecten op nier en rode bloedcelparameters. Candesartan veroorzaakte een afname van rode bloedcelparameters als erythrocyten, hemoglobine, hematocriet. Niereffecten zoals interstitiële nefritis, tubulaire distensie, basofiele tubulae en toegenomen plasma-ureum en -creatinine 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.

Tijdens pre-klinische studies met normotensieve, neonatale en jonge ratten veroorzaakte candesartan een afname in lichaamsgewicht en in het gewicht van het hart. Deze effecten worden net zoals bij volwassen dieren toegeschreven aan de farmacologische werking van candesartan. Bij de laagste dosering van 10 mg/kg was de blootstelling aan candesartan tussen de 12 en 78 keer het niveau zoals dat bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 jaar werd waargenomen na een dosis candesartan cilexetil van 0,2 mg/kg en 7 tot 54 keer het niveau zoals dat bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 17 jaar werd waargenomen na een dosis candesartan cilexetil van 16 mg. Aangezien er geen 'no observed effect' niveau werd vastgesteld in deze studies, is de veiligheidsmarge voor effecten op het gewicht van het hart onbekend, evenals de klinische relevantie van de bevinding.

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

Candesartan_Aurobindo 4, 8, 16, 32 mg, tabletten_ RVG 111811, 111812, 111814, 111815	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.1807 Pag. 16 van 17

omstandigheden van klinisch gebruik geen mutagene of clastogene activiteit zal vertonen.

Er was geen bewijs voor carcinogeniteit.

Het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS) speelt een kritische rol tijdens de ontwikkeling van de nier *in utero*. Het is bekend dat RAAS blokkade bij zeer jonge muizen leidt tot een abnormale ontwikkeling van de nier. Toediening van geneesmiddelen die direct inwerken op het RAAS kan een normale ontwikkeling van de nier beïnvloeden. Daarom dient Candesartan cilexetil Aurobindo niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 4.3).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat, hydroxypropylcellulose, calciumcarmellose, aluminiummagnesiumsilicaat, propyleenglycol, magnesiumstearaat, ijzeroxide rood (E172; alleen voor 8 mg), ijzeroxide geel (E172; alleen voor 16 mg en 32 mg).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Candesartan cilexetil Aurobindo tabletten zijn verkrijgbaar in PVC/PVdC - Aluminium blisterverpakkingen en HDPE- fles met polypropyleen dop.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 en 500 tabletten

HDPE-fles verpakking: 30, 90 en 500 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

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

AurobindoPharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

Candesartan cilexetil Aurobindo 4 mg tabletten:	RVG 111811
Candesartan cilexetil Aurobindo 8 mg tabletten:	RVG 111812
Candesartan cilexetil Aurobindo 16 mg tabletten:	RVG 111814

Candesartan_Aurobindo 4, 8, 16, 32 mg, tabletten_ RVG 111811, 111812, 111814, 111815	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.1807 Pag. 17 van 17

Candesartan cilexetil Aurobindo 32 mg tabletten: RVG 111815

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.4, 4.8 en 4.9; 29 juni 2018