1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz 16/12,5 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz 16/12,5 mg, tabletten
Elke tablet bevat 16 mg candesartancilexetil en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 72,1 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

16/12,5 mg tablet:
Abrikooskleurige, gevlekte, ovale, biconvexe tablet met aan beide zijden een breukstreep

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide is geïndiceerd voor:
- de behandeling van primaire hypertensie bij volwassen patiënten waarbij de bloeddruk niet optimaal geregeld is met monotherapie candesartan cilexetil of hydrochloorthiazide.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De aanbevolen dosering Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz is eenmaal daags één tablet.

Het wordt aanbevolen om de patiënt eerst in te stellen op de individuele bestanddelen (candesartan cilexetil en hydrochloorthiazide). Wanneer dit klinisch aangewezen is, kan worden overwogen om de monotherapie direct om te zetten in een therapie met Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz. Het wordt geadviseerd om de dosis candesartan cilexetil op te titreren wanneer de patiënt werd omgezet van hydrochloorthiazide monotherapie. Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz mag worden gegeven aan patiënten van wie de bloeddruk niet optimaal onder controle is met een monotherapie van candesartan cilexetil of hydrochloorthiazide of lagere doses Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz.

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

Bijzondere populaties

Ouderen
Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten.

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

Verminderde nierfunctie
Bij patiënten met een mild tot matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30 - 80 ml/min/1,73 m^2 (BSA) wordt een dosistitratie aanbevolen.
Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 BSA) (zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie
Bij patiënten met een milde tot matig ernstige chronische leverziekte wordt dosistitratie van candesartan cilexetil aanbevolen.Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en/of cholestasis (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz bij kinderen en adolscenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.
Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz kan met of zonder voedsel worden ingenomen.
De biologische beschikbaarheid van candesartan wordt niet beïnvloed door voedsel.
Er is geen klinisch significante interactie tussen hydrochloorthiazide en voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor sulfonamidederivaten. Hydrochloorthiazide is een sulfonamidederivaat.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min/1,73 m^2 lichaamsoppervlak).
- Ernstige leverfunctiestoornis en/of cholestase.
- Refractaire hypokaliëmie en hypercalciëmie.
- Jicht.
- Het gelijktijdig gebruik van Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierfunctiestoornis (GFR < 60 ml/min/1.73 m^2 BSA) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.
ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Verminderde nierfunctie
Net als bij andere middelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem remmen, kunnen veranderingen in de nierfunctie verwacht worden bij daarvoor gevoelige patiënten die met Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz behandeld worden (zie rubriek 4.3).

Niertransplantatie
Er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz door patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan.

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

Intravasculaire volumedepletie
Bij patiënten met intravasculaire volume- en/of natriumdepletie kan symptomatische hypotensie optreden, zoals ook beschreven bij het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden. Daarom dient deze toestand gecorrigeerd te worden voordat Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz wordt toegediend.

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

Verminderde leverfunctie
Bij het geven van thiazides aan patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leverziekte moet de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen; kleine veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans kunnen namelijk een hepatisch coma veroorzaken.
Er is geen klinische ervaring met Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Aorta- en mitraalklepstenose (obstructieve hypertrofische cardiomyopathie)

Net zoals bij het gebruik van andere vasodilatatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan hemodynamisch relevante aorta- of mitraalklepstenose, of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair hyperaldosteronisme
In het algemeen zullen patiënten met primaire hyperaldosteronisme niet reageren op antihypertensiva die via het renine-angiotensinesysteem werken. Het gebruik van Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz wordt daarom afgeraden bij deze patiënten.

Elektrolytenonbalans
Het is noodzakelijk om regelmatig de serumelektrolyten te bepalen. Thiazides, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen volume- of elektrolytenonbalans veroorzaken (hypercalciëmie; hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypomagnesiëmie en hypochloremische alkalose).

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

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

De behandeling met candesartan cilexetil kan mogelijk hyperkaliëmie veroorzaken, vooral bij patiënten met hartfalen en/of een verminderde nierfunctie. Gelijktijdig gebruik van Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz met ACE-remmers, kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (zoals heparinenatrium, co-trimoxazol, ook
bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) kan leiden tot een verhoging van het serumkalium. Indien van toepassing dient het serumkalium te worden gecontroleerd.
Het is aangetoond dat thiazides de uitscheiding van magnesium in urine verhogen, dit kan mogelijk leiden tot hypomagnesiëmie.

Metabole en endocriene effecten
Behandeling met een thiazidediureticum kan de glucosetolerantie beïnvloeden. Dosisaanpassing van middelen tegen diabetes, met inbegrip van insuline, kan noodzakelijk zijn. Tijdens behandeling met thiazides kan latente diabetes mellitus manifest worden. De toename van cholesterol en triglyceriden zijn in verband gebracht met een thiazidetherapie; echter bij doses zoals in geval van Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz, werden nauwelijks effecten waargenomen. Thiazidediuretica verhogen de serumurinezuurconcentratie en kunnen jicht veroorzaken bij daarvoor gevoelige patiënten.

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

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

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

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair kamerhoekglaucoom
Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren tot weken na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut kamerglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen.

De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet een onmiddellijke medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor ontwikkeling van een acuut kamerglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

Algemeen
Behandeling van patiënten, waarvan de vasculaire tonus en nierfunctie hoofdzakelijk afhankelijk is van de activiteit van het renine-angiotensinesysteem (zoals bijvoorbeeld bij patiënten met ernstige decompensatio cordis, of een onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriestenose), met andere middelen die het renine-angiotensinesysteem beïnvloeden, inclusief AIIRA's, is in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen.
Een overmatige bloeddrukdaling bij patiënten met ischemische hartziekte of ischemische cerebrovasculaire ziekte kan, net zoals met andere antihypertensiva, leiden tot een myocardinfarct of beroerte.
Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten met of zonder allergie of asthma bronchiale in de anamnese; dit is echter waarschijnlijker bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis.
Exacerbatie of activering van systemische lupus erythematodes is waargenomen bij gebruik van thiazidediuretica.

Het bloeddrukverlagende effect van Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz kan worden versterkt door andere bloeddrukverlagende middelen.

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

Speciale waarschuwing met betrekking tot hulpstoffen
Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen "natrium-vrij" is.

Zwangerschap
Therapie met AIIRA's dient niet te worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij het voortzetten van de therapie met AIIRA's noodzakelijk wordt geacht, dienen patienten die een zwangerschap overwegen, te worden omgezet op alternatieve bloeddrukverlagende middelen, waarvan het veiligheidsprofiel gebruik tijdens de zwangerschap toestaat. Wanneer wordt vastgesteld dat een patiënt zwanger is, moet de behandeling met AIIRA's direct worden gestopt en indien nodig moet een alternatieve therapie worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en ander vormen van interactie

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

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

Gelijktijdig gebruik van Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijvoorbeeld heparinenatrium, co-trimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) kan leiden tot een verhoogd serumkalium. In deze gevallen wordt geadviseerd om het serumkalium te controleren (zie rubriek 4.4).

Door diuretica geïnduceerde hypokaliëmie en hypomagnesiëmie hebben een predisponerend effect op de potentieel cardiotoxische effecten van digitalisglycosiden en antiaritmica. Het wordt aangeraden om het serumkalium regelmatig te meten wanneer Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz gelijktijdig wordt gebruikt met deze middelen. Dit wordt eveneens geadviseerd wanneer gelijktijdig de volgende geneesmiddelen worden gebruikt, die torsades de pointes kunnen induceren:

- klasse Ia-antiaritmica (bijv. quinidine, hydroquinidine, disopyramide);
- klasse III-antiaritmica (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide);

- enkele antipsychotica (bijv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperiodol);
- overige geneesmiddelen (bijv. bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine iv, halofantrine, ketanserine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfenadine, vincamine iv).

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

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

Net zoals bij ACE-remmers kan gelijktijdige toediening van AIIRA's en NSAID s leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen en een verhoging van de kaliumserumspiegel, met name bij patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie. De combinatie dient met voorzichtigheid te worden toegediend, met name bij ouderen. Patiënten dienen voldoende water tot zich te nemen en overwogen dient te worden om de nierfunctie te controleren na start van de gelijktijdige toediening en periodiek daarna.
Het diuretische, natriuretische en bloeddrukverlagend effect van hydrochloorthiazide wordt tegengewerkt door NSAID's.

Colestipol of cholestyramine vermindert de absorptie van hydrochloorthiazide.

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

Thiazidediuretica kunnen het serumcalcium verhogen vanwege de afgenomen uitscheiding. Indien het nodig blijkt calciumsupplementen of vitamine D voor te schrijven, moet de serumcalciumspiegel worden gemeten en de dosis overeenkomstig worden aangepast.

Het hyperglykemisch effect van bètablokkers en diazoxide kan worden versterkt door thiazides.

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

Thiazides kunnen het risico op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

Thiazides kunnen de renale uitscheiding van cytotoxische middelen (zoals bijv. cyclofosfamide, methotrexaat) verminderen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

Orthostatische hypotensie kan verslechteren bij gelijktijdig gebruik van alcohol, barbituraten of anesthetica.

De behandeling met een thiazidediureticum kan de glucosetolerantie beïnvloeden. Een dosisaanpassing van antidiabetica, waaronder insuline, kan dan noodzakelijk zijn. Metformine moet

met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op lactaatacidose, geïnduceerd door mogelijk nierfalen waarmee hydrochloorthiazide gepaard kan gaan.

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

Hydrochloorthiazide kan het risico van acuut nierfalen verhogen, met name bij hoge doses gejodeerde contrastmiddelen.
Gelijktijdig gebruik met cyclosporine kan het risico op hyperurikemie en jichtachtige complicaties vergroten.

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

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).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's):

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

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

Het is bekend dat blootstelling aan AIIRA's gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap foetale toxiciteit (afgenomen nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde schedelossificatie) en neonatale toxiciteit (renale disfunctie, hypotensie, hyperkaliëmie) bij de mens kan veroorzaken (zie rubriek 5.3).
Indien blootstelling aan AIIRA's vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

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

Hydrochloorthiazide:
Er is beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral gedurende het eerste trimester. Informatie uit dierstudies is ontoereikend.
Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Gebaseerd op het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie gezien het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeloop heeft.
Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding

Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's):
Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz tijdens het geven van borstvoeding, wordt Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een beter bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

Hydrochloorthiazide:
Hydrochloorthiazide wordt, bij mensen in kleine hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk. Thiaziden in hoge doses kunnen de melkproductie remmen door het veroorzaken van sterke diurese. Het wordt afgeraden om Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz te gebruiken gedurende de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines dient men rekening te houden met het feit dat een enkele keer duizeligheid of vermoeidheid kan optreden tijdens de behandeling met Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz.

4.8 Bijwerkingen

In gecontroleerd klinisch onderzoek met candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide waren de bijwerkingen mild en voorbijgaand van aard. Het stoppen met het gebruik wegens bijwerkingen was vergelijkbaar voor candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide (2,3-3,3%) en placebo (2,7-4,3%).

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

In de onderstaande tabel worden de bijwerkingen van candesartan cilexetil gepresenteerd uit klinische studies en postmarketingervaring. In een 'gepoolde' analyse van data uit klinisch onderzoek met hypertensieve patiënten werden de volgende bijwerkingen van candesartan cilexetil gemeld (gebaseerd op een incidentie van de bijwerkingen met candesartan cilexetil van ten minste 1% of hoger dan de incidentie gezien met placebo).

De frequenties zoals deze worden gebruikt in deze rubriek, zijn als volgt gedefinieerd:
zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1000, <1/100), zelden (≥1/10 000, <1 000) en zeer zelden (<1/10 000), niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie van de luchtwegen
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	Diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Verhoogde leverenzymwaarden, abnormale leverfunctie of hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Angio-oedeem, huiduitslag, urticaria, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer zelden	Rugpijn, gewrichtspijn, spierpijn.
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Verminderde nierfunctie, inclusief nierfalen bij hiervoor gevoelige patiënten (zie rubriek 4.4)

In de onderstaande tabel worden de bijwerkingen van monotherapie met hydrochloorthiazide gepresenteerd, meestal waargenomen bij doses van 25 mg of meer.

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Leukopenie, neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie, aplastische anemie, beenmergsuppressie, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperglykemie, hyperurikemie, elektrolytenonbalans (inclusief hypokaliëmie en hyponatriëmie)

Psychische stoornissen	Zelden	Slaapstoornissen, depressie, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Een licht gevoel in het hoofd, vertigo
	Zelden	Paresthesie
Oogaandoeningen	Zelden	Wazig zien van voorbijgaande aard
	Niet bekend	choroïdale effusie, acute myopie, acuut kamerhoekblokglaucoom
Hartaandoeningen	Zelden	Hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	Soms	Orthostatische hypotensie
	Zelden	Necrotiserende angiitis ((huid-)vaculitis)
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen	Zelden	Ademhalingsmoeilijkheden (inclusief pneumonitis en longoedeem)
	Zeer zelden	Acute respiratory distress syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Anorexie, verlies van eetlust, maagirritatie, diarree, obstipatie
	Zelden	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Geelzucht (intrahepatische cholestatische geelzucht)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag, urticaria, lichtgevoeligheidsreacties
	Zelden	Toxische epidermale necrolyse
	Niet bekend	Systemische lupus erythematodes, cutane lupus erythematodes
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden	Spierspasme
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)*
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Glycosurie
	Zelden	Nierfunctiestoornis en interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Gevoel van zwakte
	Zelden	Koorts
Onderzoeken	Vaak	Verhoging van cholesterol en triglyceriden
	Zelden	Verhoging van BUN en serumcreatinine

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. 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 meest waarschijnlijke uiting van een overdosis candesartan cilexetil symptomatische hypotensie en duizeligheid zijn. In individuele gevallen van overdosering (tot 672 mg candesartan cilexetil) herstelden de patiënten zonder blijvend letsel.

De belangrijkste uiting van een overdosis hydrochloorthiazide is acuut verlies van vocht en elektrolyten. Andere symptomen die kunnen worden waargenomen, zijn duizeligheid, hypotensie, dorst, tachycardie, ventriculaire aritmiëen, bewustzijnsvermindering/sedatie en spierkrampen.

Behandeling
Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz. In geval van overdosering worden echter de volgende maatregelen geadviseerd.

Al naar gelang de situatie kan het opwekken van braken of maagspoeling worden overwogen. Mocht er symptomatische hypotensie optreden, dan moet symptomatische behandeling worden ingesteld en de vitale functies worden gecontroleerd. De patiënt dient te worden neergelegd in rugligging met de benen omhoog. Indien dit niet volstaat moet het plasmavolume worden verhoogd door een infuus met een isotonische zoutoplossing. De elektrolyten- en zuurbalans moet worden gecontroleerd en indien nodig gecorrigeerd. Wanneer deze maatregelen onvoldoende zijn, kunnen sympathicomimetica worden toegediend.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine II-antagonisten + diuretica, ATC-code: C09DA06.

Werkingsmechanisme
Angiotensine II is het primaire vasoactieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Het speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van hypertensie en andere cardiovasculaire aandoeningen en heeft tevens grote invloed op de pathogenese van orgaanhypertrofie en eindorgaanschade. 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_1-receptor (type 1-receptor).

Farmacodynamische effecten
Candesartan cilexetil is een prodrug, die in het lichaam snel wordt omgezet in het werkzame candesartan via esterhydrolyse tijdens absorptie vanuit het maag-darmkanaal. Candesartan is een AIIRA, selectief voor de AT1-receptor, met een sterke binding aan - en langzame dissociatie van - deze receptor. Candesartan heeft geen agonistische eigenschappen.

Candesartan heeft geen invloed op de werking van ACE of andere enzymsystemen normaal betrokken bij het gebruik van ACE-remmers. Aangezien er geen sprake is van een effect op de afbraak van kinine, noch op de stofwisseling van andere stoffen zoals bijv. ‘substance P’, is een relatie tussen AIIRA’s en hoest niet waarschijnlijk. In gecontroleerd klinisch onderzoek waarin candesartan cilexetil

vergeleken werd met ACE-remmers was de incidentie van hoest lager bij patiënten die candesartan cilexetil kregen toegediend.
Candesartan bindt zich niet aan/blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionkanalen die bij de cardiovasculaire regulatie van belang zijn. Het antagonistisch effect van de AT1-receptoren leidt tot een dosisafhankelijke toename van de renine-, angiotensine I- en angiotensine II-plasmaspiegel, en een afname van de aldosteronplasmaspiegel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
De effecten op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit van candesartan cilexetil 8 – 16 mg, éénmaal daags (gemiddelde dosis 12 mg), 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 of placebo toegediend met, indien nodig, andere additieve antihypertensieve medicatie. De bloeddruk werd gereduceerd van 166/90 tot 145/80 mm Hg in de candesartangroep en van 167/90 tot 149/82 mm Hg in de controlegroep. Statistisch was er geen significant verschil in het primaire eindpunt, ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fatale beroerte, niet-fataal myocard infarct). Er waren 26,7 gebeurtenissen per 1000 patiëntjaren in de candesartangroep tegenover 30,0 gevallen per 1000 patiëntjaren in de controlegroep (relatief risico 0,89, 95% CI 0,75 tot 1,06, p=0,19).

Hydrochloorthiazide remt voornamelijk in de distale niertubuli de actieve terugresorptie van natrium. Hydrochloorthiazide bevordert de uitscheiding van natrium, chloride en water. De renale uitscheiding van kalium en magnesium neemt dosisafhankelijk toe, terwijl naar verhouding meer calcium wordt teruggeresorbeerd.

Hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume, de extracellulaire vloeistof, het hartminuutvolume en de bloeddruk. Bij langdurige behandeling draagt de verminderde perifere vaatweerstand bij aan het bloeddrukverlagend effect.

Grootschalige klinische studies hebben aangetoond dat bij langdurige behandeling het risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit door hydrochloorthiazide wordt verkleind.

Candesartan en hydrochloorthiazide hebben een additief bloeddrukverlagend effect.

Bij hypertensie veroorzaakt Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide op een dosisafhankelijke manier een lang aanhoudende daling van de arteriële bloeddruk zonder een reflectoire toename van de hartfrequentie. Er zijn geen aanwijzingen dat Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide een ernstige ‘first dose’ hypotensie geeft of bij het stoppen van de behandeling een reboundeffect veroorzaakt. Na éénmalige toediening van Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide is gewoonlijk binnen 2 uur het bloeddrukverlagende effect meetbaar. Wanneer Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide als onderhoudstherapie wordt gegeven, wordt in het algemeen binnen 4 weken het grootste gedeelte van het bloeddrukverlagend effect bereikt en gehandhaafd bij langdurige behandeling. Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide geeft bij éénmaaldaagse toediening een effectieve en gelijkmatige bloeddrukverlaging over 24 uur met minimale piek-dalverschillen gedurende het doseringsinterval. In een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek verlaagde Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide 16 mg/12,5 mg eenmaal daags de bloeddruk significant meer dan de combinatie losartan/hydrochloorthiazide 50 mg/12,5 mg eenmaal daags. Ook werd met Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide de bloeddruk bij significant meer patiënten onder controle gehouden.

Tijdens dubbelblinde, gerandomiseerde studies was de frequentie van bijwerkingen, met name hoest, lager bij behandeling met Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Sandoz dan bij behandeling met combinaties van een ACE-remmer en hydrochloorthiazide.

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

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

De mate van effectiviteit van candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide is onafhankelijk van leeftijd en geslacht.

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

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

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

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ (≥50 000 mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie en distributie

Candesartan cilexetil
Na orale toediening wordt candesartan cilexetil omgezet in het werkzame bestanddeel candesartan. De absolute biologische beschikbaarheid van candesartan is ongeveer 40% na een drank met candesartan cilexetil. De relatieve biologische beschikbaarheid van de tabletformulering vergeleken met eenzelfde drank is ongeveer 34% met een zeer kleine variabiliteit. De gemiddelde piekplasmaconcentratie (Cmax) wordt 3-4 uur na inname van de tablet bereikt. De serumconcentraties van candesartan nemen lineair toe met toenemende doses binnen het therapeutische dosisgebied. Er zijn geen geslachtsafhankelijke farmacokinetische verschillen van candesartan waargenomen. De AUC van candesartan wordt door voedselinname niet significant beïnvloed.

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

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

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

Biotransformatie en eliminatie

Candesartan cilexetil

Klaring van candesartan vindt hoofdzakelijk plaats in onveranderde vorm via urine en gal. Slechts een klein gedeelte wordt geëlimineerd via metabolisme in de lever (CYP2C9). Beschikbare interactiegegevens laten geen effect zien op CYP2C9 en CYP3A4. Naar aanleiding van in-vitrogegevens is er naar alle waarschijnlijkheid in vivo geen interactie te verwachten met geneesmiddelen die voor hun metabolisme afhankelijk zijn van de cytochroom P450-isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4. De eliminatiehalfwaardetijd (t1/2) van candesartan is ca. 9 uur. Er treedt geen accumulatie op na herhaalde toedieningeliminatiehalfwaardetijd van candesartan blijft onveranderd (ca. 9 uur) na toediening van candesartan cilexetil in combinatie met hydrochloorthiazide. Er treedt geen additionele accumulatie op van candesartan na herhaalde toediening van het combinatiepreparaat ten opzichte van de monotherapie.

De totale plasmaklaring van candesartan 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 14C-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.

Hydrochloorthiazide
Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd, maar vrijwel onveranderd uitgescheiden via glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie. De terminale eliminatiehalfwaardetijd is ca. 8 uur. Ongeveer 70% van een orale dosis wordt binnen 48 uur in de urine uitgescheiden.

De eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide blijft onveranderd (ca. 8 uur) na toediening van hydrochloorthiazide in combinatie met candesartan cilexetil. Er treedt geen additionele accumulatie op van hydrochloorthiazide na herhaalde toediening van de combinatie vergeleken met monotherapie.

Speciale patiëntgroepen

Candesartan cilexetil
Bij oudere patiënten (> 65 jaar) zijn de Cmax en AUC van candesartan verhoogd, ten opzichte van jongere patiënten, met respectievelijk circa 50% en 80%. Echter de bloeddrukrespons en de incidentie van bijwerkingen zijn bij ouderen en jongeren vergelijkbaar na eenzelfde dosis Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een milde tot matig verminderde nierfunctie waren de Cmax en AUC van candesartan na herhaalde toediening verhoogd met respectievelijk ca. 50% en ca. 70%, ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie. Echter de terminale t1/2 bleef onveranderd ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie. De overeenkomstige veranderingen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis waren respectievelijk circa 50% en 110%. De terminale t1/2 van candesartan was ongeveer verdubbeld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. De farmacokinetiek bij hemodialysepatiënten en patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis was overeenkomstig.

In twee studies, waarin patiënten met een milde tot ernstige leverfunctiestoornis waren opgenomen, werd een toename van de gemiddelde candesartan AUC waargenomen van circa 20 % in de ene studie en 80% in de andere studie (zie rubriek 4.2). Er is geen ervaring opgedaan bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Hydrochloorthiazide
Bij patiënten met een nierfunctiestoornis is de eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide verlengd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er waren geen kwalitatieve nieuwe toxicologische bevindingen met de combinatie vergeleken met die van de individuele componenten. In preklinisch veiligheidsonderzoek had candesartan in hoge doses bij muizen, ratten, honden en apen effecten op nier- en rodebloedcelparameters. Candesartan veroorzaakte een afname van rodebloedcelparameters (erytrocyten, hemoglobine, hematocriet). Niereffecten (zoals regeneratie, dilatatie en basofilie van de tubuli en toegenomen plasmaspiegels van ureum en creatinine) werden door candesartan geïnduceerd; mogelijk zijn deze effecten secundair aan het hypotensieve effect dat leidt tot veranderingen in de renale perfusie. De toevoeging van hydrochloorthiazide versterkt de nefrotoxiciteit van candesartan. Candesartan induceerde bovendien hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomulaire cellen. Er wordt aangenomen dat deze veranderingen het gevolg zijn van het farmacologische effect van candesartan en nauwelijks van klinisch belang zijn.

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

In zeer hoge doses/concentraties vertonen zowel candesartan als hydrochloorthiazide genotoxiciteit. De gegevens van in–vitro- en in-vivomutageniteitstesten geven aan dat candesartan bij normaal klinisch gebruik waarschijnlijk geen mutagene of clastogene activiteit zullen vertonen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
(Maïs) zetmeel
Povidon K-30
Carrageenan (E407)
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearaat
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de fles:
3 maanden

Bewaarcondities na eerste opening van de fles:
Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Voor de bewaarcondities na eerste opening van de fles, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al/Al blisterverpakking met droogmiddel: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 of 100 tabletten.
Al/Al geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking met droogmiddel: 50x1 tabletten.
HDPE fles met PP dop en droogmiddel: 7, 14, 21, 28, 56, 84, 98, 100 of 250 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 102913

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 2010
Datum van eerste verlenging: 22 juni 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8; 18 februari 2022