

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Candesartan cilexetil Xiromed 8 mg tabletten
Candesartan cilexetil Xiromed 16 mg tabletten
Candesartan cilexetil Xiromed 32 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Candesartan cilexetil Xiromed 8 mg tabletten: elke tablet bevat 8 mg candesartan cilexetil.
Candesartan cilexetil Xiromed 16 mg tabletten: elke tablet bevat 16 mg candesartan cilexetil.
Candesartan cilexetil Xiromed 32 mg tabletten: elke tablet bevat 32 mg candesartan cilexetil.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet van 8 mg bevat 54,8 mg lactosemonohydraat.
Elke tablet van 16 mg bevat 109,6 mg lactosemonohydraat.
Elke tablet van 32 mg bevat 219,2 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Candesartan cilexetil Xiromed van 8 mg zijn roze, ronde, afgeschuinde, gegroefde tabletten met een diameter van 6,5 mm.

Candesartan cilexetil Xiromed van 16 mg zijn roze, ronde, gegroefde tabletten met een diameter van 7,0 mm.

Candesartan cilexetil Xiromed van 32 mg zijn roze, ronde, gegroefde tabletten met een diameter van 9,5 mm.

De tablet van 8 mg kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Candesartan cilexetil Xiromed is aangewezen voor:

- Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.
- Behandeling van hypertensie in kinderen en adolescenten van 6 tot <18 jaar
- Behandeling van volwassen patiënten met hartfalen en een verminderde systolische linkerventrikelfunctie (linkerventrieklejectiefraction $\leq 40\%$) wanneer ‘angiotensin convertende enzymen’ (ACE)-remmers niet verdragen worden of als toegevoegde medicatie bij ACE-remmers bij patiënten met symptomatisch hartfalen, ondanks een optimale behandeling, wanneer mineralocorticoidreceptorantagonisten 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 aanvangsdosis en gebruikelijke onderhoudsdosis van Candesartan cilexetil Xiromed is 8 mg eenmaal daags. Het hoogste bloeddrukverlagende effect wordt binnen de 4 weken bereikt. Bij sommige patiënten, bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle geraakt, kan de dosis verhoogd worden naar 16 mg eenmaal daags en tot een maximale dosis van 32 mg eenmaal daags. De behandeling moet aangepast worden naargelang de bloeddrukrespons.

Candesartan cilexetil Xiromed mag ook samen met andere bloeddrukverlagende middelen gegeven worden (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). Bijkomende behandeling met hydrochloorthiazide bleek een bijkomend bloeddrukverlagend effect te hebben met verschillende doseringen Candesartan cilexetil Xiromed.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten.

Patiënten met intravasculaire volumedepletie

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

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij patiënten die hemodialyse krijgen, is de aanvangsdosis 4 mg. De dosis moet aangepast worden naargelang de respons. Er is beperkte ervaring bij patiënten met zeer ernstige nierinsufficiëntie of nierinsufficiëntie in het eindstadium ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$) (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie is de aanbevolen aanvangsdosis 4 mg eenmaal daags. De dosis kan aangepast worden naargelang de respons. Candesartan cilexetil Xiromed is gecontra-indiceerd voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en/of cholestase (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Negroïde patiënten

Het bloeddrukverlagend effect van candesartan is minder uitgesproken bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten. Daarom is het mogelijk noodzakelijk om Candesartan cilexetil Xiromed en de combinatietherapie vaker op te titreren voor bloeddrukcontrole bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten van 6 tot < 18jaar:

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).

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

Het grootste gedeelte van het antihypertensief 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 Xiromed 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 Xiromed is niet onderzocht bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid minder dan 30 ml/min/1,73m². (zie rubriek 4.4).

Negroïde pediatrie 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 jonger dan 1 en 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 gedaan.
- Candesartan cilexetil Xiromed is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 4.3).

Dosering bij hartfalen

De gebruikelijke aanbevolen aanvangsdosis Candesartan cilexetil Xiromed is 4 mg eenmaal daags. Opwaartse titratie tot de beoogde dosis van 32 mg eenmaal daags (maximale dosis) of de hoogste verdraagbare dosis gebeurt door verdubbeling van de dosis met tussenpozen van minimum twee weken (zie rubriek 4.4). Wanneer men patiënten met hartfalen onderzoekt, dient men steeds de nierfunctie en serumcreatinine en het kaliumgehalte te controleren. Candesartan cilexetil Xiromed kan worden toegediend met andere behandelingen voor hartfalen inclusief ACE-remmers, bètablokkers, diuretica en digitalis of een combinatie van deze geneesmiddelen. Candesartan cilexetil Xiromed 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 Xiromed 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).

Bijzondere patiëntenpopulaties

Er zijn geen aanpassingen van de aanvangsdosis vereist bij oudere patiënten of patiënten met intravasculaire volumedepletie of nierinsufficiëntie of milde tot matige leverinsufficiëntie.

Pediatrie patiënten

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Candesartan cilexetil Xiromed moet eenmaal daags ingenomen worden, met of zonder voedsel. De biobeschikbaarheid van candesartan wordt niet door voedsel beïnvloed.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor candesartan cilexetil of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Ernstige leverinsufficiëntie en/of cholestase.
- Kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 5.3)

Het gelijktijdig gebruik van Candesartan cilexetil Xiromed met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag 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.

Nierstoornissen

Zoals met andere middelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem remmen, kan men wijzigingen in de nierfunctie verwachten bij gevoelige patiënten die met Candesartan cilexetil Xiromed behandeld worden.

Wanneer Candesartan cilexetil Xiromed gebruikt wordt bij hypertensieve patiënten met nierinsufficiëntie, wordt het aanbevolen om op regelmatige tijdstippen serumkalium- en creatinewaarden te controleren. Er is beperkte ervaring met patiënten met zeer ernstige nierinsufficiëntie of nierinsufficiëntie in het eindstadium ($\text{Cl}_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$). Bij deze patiënten moet Candesartan cilexetil Xiromed voorzichtig opwaarts getitreerd worden waarbij de bloeddruk zorgvuldig wordt gecontroleerd.

Bij onderzoek van patiënten met hartfalen dient men op regelmatige tijdstippen de nierfunctie te controleren, vooral bij oudere patiënten van 75 jaar of ouder en patiënten met verminderde nierfunctie. Tijdens dosistitratie van Candesartan cilexetil Xiromed wordt controle van serumcreatinine- en kaliumwaarden aanbevolen. In klinische onderzoeken met hartfalen waren geen patiënten met een serumcreatininegehalte $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$) geïncludeerd.

Pediatrische patiënten, inclusief pediatrische patiënten met nierinsufficiëntie

Candesartan cilexetil Xiromed is niet onderzocht bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid minder dan $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (zie rubriek 4.2).

Combinatietherapie met een ACE-remmer bij hartfalen

Het risico op bijwerkingen, in het bijzonder hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) kan toenemen wanneer Candesartan cilexetil Xiromed 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 bloeddruk in het bijzonder gevoelig zijn voor AT_1 -receptor blokkade door een verminderd plasmavolume en activatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Daarom moet

Candesartan cilexetil Xiromed voorzichtig getitreerd worden met zorgvuldige controle van de bloeddruk bij patiënten die hemodialyse krijgen.

Renale arteriële stenose

Geneesmiddelen die inwerken op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, onder meer angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's) kunnen het bloedureumgehalte en serumcreatininegehalte verhogen bij patiënten met bilaterale renale arteriële stenose of stenose van de arterie naar één enkele nier.

Niertransplantatie

Candesartan cilexetil Xiromed

Er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van Candesartan cilexetil Xiromed door patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan.

Hypotensie

Bij patiënten met hartfalen kan zich tijdens behandeling met Candesartan cilexetil Xiromed hypotensie voordoen. Dit kan zich ook voordoen bij hypertensieve patiënten met intravasculaire volumedepletie, zoals wanneer ze hoge doseringen diuretica krijgen. Bijzondere voorzorg is vereist bij de start van de behandeling en men dient hypovolemie te corrigeren.

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 Xiromed te geschieden onder stricte medische supervisie en dient een lagere aanvangsdosering te worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Anesthesie en heelkunde

Er kan zich hypotensie voordoen tijdens anesthesie en een heelkundige ingreep bij patiënten die behandeld worden met angiotensine II-antagonisten door het blokkeren van het renine-angiotensinesysteem. In zeer zeldzame gevallen kan de hypotensie ernstig zijn zodat de intraveneuze toediening van vloeistoffen en/of vasopressoren nodig is.

Aorta- en mitraalklepstenose (obstructieve hypertrofische cardiomyopathie)

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

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen niet altijd reageren op bloeddrukverlagende geneesmiddelen die werken via remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Om die reden wordt het gebruik van Candesartan cilexetil Xiromed bij deze populatie afgeraden.

Hyperkaliëmie

Gelijktijdig gebruik van Candesartan cilexetil Xiromed met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die de kaliumgehaltes kunnen verhogen (bijv. heparine, co-trimoxazol ofwel trimethoprim/sulfamethoxazol) kan leiden tot een verhoging van het serumkaliumgehalte bij hypertensieve patiënten. Naar behoefte dienen de kaliumwaarden gevolgd te worden.

Bij patiënten met hartfalen, die met Candesartan cilexetil Xiromed behandeld worden, kan zich hyperkaliëmie voordoen. Het wordt aangeraden om regelmatig het serumkaliumgehalte te controleren. De combinatie van een ACE-remmer, een kaliumsparend diureticum (bijv. spironolacton) en Candesartan cilexetil Xiromed wordt afgeraden en mag enkel overwogen worden na zorgvuldige evaluatie van de mogelijke voordelen en risico's.

Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, waaronder candesartan (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van candesartan worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

Algemeen

Bij patiënten, bij wie de vaattonus en nierfunctie hoofdzakelijk afhankelijk zijn van de werking van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of een onderliggende nieraandoening, zoals bijvoorbeeld renale arteriële stenose), werd behandeling met andere geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden geassocieerd met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen. De mogelijkheid van gelijkaardige effecten met AIIRA's kan niet uitgesloten worden. Net zoals met andere bloeddrukverlagende middelen kan overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiopathie of ischemische cerebrovasculaire aandoening leiden tot myocardinfarct of beroerte.

Het bloeddrukverlagend effect van candesartan kan versterkt worden door andere geneesmiddelen die bloeddrukverlagende eigenschappen hebben, ongeacht of ze voorgeschreven werden als antihypertensivum of voor een andere indicatie.

Hulpstoffen

Candesartan cilexetil Xiromed bevat lactose. Patiënten met een zeldzame aangeboren galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Zwangerschap

Therapie met angiotensine-2-receptor antagonist moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine-2-receptor antagonist therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine-2-receptor antagonist onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 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).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Samenstellingen die werden onderzocht in klinische farmacokinetische studies bevatten onder meer hydrochloorthiazide, warfarine, digoxine, orale anticonceptiva (bijv. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipine en enalapril. Er werden geen klinisch significante farmacokinetische interacties met deze geneesmiddelen geïdentificeerd.

Gelijktijdig gebruik van Candesartan cilexetil Xiromed met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die de kaliumgehalten kunnen verhogen (bijv. heparine) kan leiden tot een verhoging van het serumkaliumgehalte bij hypersensitieve patiënten. Naar behoefte dienen de kaliumwaarden gevolgd te worden (zie rubriek 4.4). Er werden omkeerbare stijgingen van lithiumserumconcentraties en toxiciteit gezien tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers. Er kan zich een gelijkaardig effect voordoen met AIIRA's. Gebruik van Candesartan cilexetil Xiromed samen met

lithium wordt afgeraden. Indien de combinatie nodig blijkt, wordt een zorgvuldige controle van serumlithiumwaarden aangeraden.

Wanneer AIIRA's samen met niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) wordt toegediend (bijv. selectieve COX-2-inhibitoren, acetylsalicylzuur (> 3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's), kan er zich een verzwakking van het bloeddrukverlagende effect voordoen.

Zoals met ACE-remmers, kan het gelijktijdig gebruik van AIIRA's met NSAID's leiden tot een verhoogd risico van verslechtering van de nierfunctie, met een mogelijk acuut nierfalen en een verhoging in serumkalium, vooral bij patiënten met vooraf bestaande verminderde nierfunctie. De combinatie moet met bijzondere voorzorg toegediend worden, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en men dient controle van de nierfunctie na het opstarten van een gelijktijdige behandeling te overwegen, en nadien op regelmatige tijdstippen.

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

Het gebruik van angiotensine-2-receptor antagonisten gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine-2-receptor antagonisten is gecontra-indiceerd gedurende 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 van 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. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-2-receptor antagonisten kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine-2-receptor antagonisten therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine-2-receptor antagonisten onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine-2-receptor antagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydranie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine-2-receptor antagonisten hebben gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Candesartan cilexetil Xiromed tijdens het geven van borstvoeding, wordt Candesartan cilexetil Xiromed niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

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

Er werden geen studies uitgevoerd naar de effecten van candesartan op de rijvaardigheid en het bedienen van machines. Men dient echter rekening te houden met het feit dat zich af en toe duizeligheid of sufheid kan voordoen tijdens behandeling met Candesartan cilexetil Xiromed.

4.8 Bijwerkingen

Behandeling van hypertensie

Tijdens gecontroleerde klinische studies waren de bijwerkingen mild en van voorbijgaande aard. De algemene incidentie van bijwerkingen bleek geen verband te houden met de dosis of de leeftijd. Terugtrekkingen uit de behandeling wegens bijwerkingen waren met candesartan cilexetil gelijkaardig (3,1%) als met de placebo (3,2%).

Tijdens een gecombineerde analyse van klinische gegevens van hypertensieve patiënten werden bijwerkingen met candesartan cilexetil bepaald op basis van een incidentie van bijwerkingen met candesartan cilexetil die minstens 1% hoger was dan de incidentie die men zag met de placebo. Op basis van deze bepaling waren de meest voorkomende bijwerkingen duizeligheid/vertigo, hoofdpijn en luchtwegeninfectie.

De onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer uit klinische studies en post-marketing ervaring.

De frequenties die in de tabel in rubriek 4.8 gebruikt worden, zijn de volgende: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Systeemorgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	vaak	Luchtwegeninfectie
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 niet bekend	Misselijkheid, intestinaal angio-oedeem Diarree
Lever- en galaandoeningen	zeer zelden	Verhoogde leverenzymen, abnormale leverfunctie of hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	zeer zelden	Angio-oedeem, huiduitslag, urticaria, pruritus

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	zeer zelden	Rugpijn, artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	zeer zelden	Nierinsufficiëntie, inclusief nierfalen bij daarvoor gevoelige patiënten (zie rubriek 4.4)

Laboratoriumbevindingen

Over het algemeen waren er geen klinisch belangrijke invloeden van Candesartan cilexetil Xiromed op routinematige laboratoriumvariabelen. Net zoals bij andere remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, werden kleine dalingen van hemoglobine waargenomen. Gewoonlijk is routinematige controle van laboratoriumwaarden niet nodig bij patiënten die Candesartan cilexetil Xiromed krijgen. Bij patiënten met nierinsufficiëntie echter is controle van de serumkalium- en creatinewaarden op regelmatige tijdstippen aangeraden.

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 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 ervaringsprofiel voor wat betreft bijwerkingen van Candesartan cilexetil Xiromed bij patiënten met hartfalen kwam overeen met de farmacologie van het geneesmiddel en de gezondheidstoestand van de patiënten. In het klinische CHARM-programma, dat Candesartan cilexetil Xiromed in doseringen tot 32 mg (n = 3.803) vergeleek met placebo (n = 3.796), hebben 21,0% van de patiënten in de groep die candesartan cilexetil kreeg en 16,1% van de patiënten die de placebo kreeg de behandeling stopgezet vanwege bijwerkingen.

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen waren hyperkaliëmie, hypotensie en nierinsufficiëntie. Deze voorvallen kwamen vaker voor bij patiënten van 70 jaar en ouder, patiënten die diabetes hadden of patiënten die andere geneesmiddelen kregen die inwerken op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, in het bijzonder een ACE-remmer en/of spironolacton.

De onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer uit klinische studies en post-marketing ervaring.

Stysteemorgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
----------------------	------------	--------------

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
Maagdarmstelselaandoeningen	zeer zelden	Misselijkheid, intestinaal angio-oedeem
	niet bekend	Diarree
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Hoesten
Lever- en galaandoeningen	zeer zelden	Verhoogde leverenzymen, abnormale leverfunctie of hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	zeer zelden	Angio-oedeem, huiduitslag, urticaria, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	zeer zelden	Rugpijn, artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	vaak	Nierinsufficiëntie, met onder meer nierfalen bij daarvoor gevoelige patiënten (zie rubriek 4.4)

Laboratoriumbevindingen

Hyperkaliëmie en nierfalen komen vaak voor bij patiënten die met Candesartan cilexetil Xiromed behandeld worden voor de indicatie van hartfalen. Regelmatige controle van de serumcreatinine- en kaliumwaarden wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen

Op basis van farmacologische veronderstellingen zal de belangrijkste manifestatie van een overdosis waarschijnlijk symptomatische hypotensie en duizeligheid zijn. In individuele casusrapporten van overdosis (tot 672 mg candesartan cilexetil) verliep het herstel van de patiënten zonder voorvallen.

Controle

Indien zich symptomatische hypotensie zou voordoen, moet een symptomatische behandeling gestart worden en vitale parameters opgevolgd. De patiënt moet op de rug gaan liggen met de benen omhoog. Indien dit niet volstaat, moet het plasmavolume verhoogd worden door infusie van, bijvoorbeeld, een isotone zoutoplossing. Sympathomimetische geneesmiddelen mogen toegediend worden indien de hierboven vermelde maatregelen niet volstaan. Candesartan wordt niet via hemodialyse uit het lichaam verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Angiotensine II-antagonisten, zuiver, ATC-code: C09CA06

Werkingsmechanisme

Angiotensine II is het primaire vasoactieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en speelt een rol in de pathofysiologie van hypertensie, hartfalen en andere cardiovasculaire aandoeningen. Het speelt ook een rol in de pathogenese van hypertrofie en schade aan eindorganen. De voornaamste fysiologische effecten van angiotensine II, zoals vasoconstrictie, aldosteronstimulatie, regeling van zout- en waterhomeostase en stimulatie van celgroei, worden gemedieerd via het type 1 (AT₁)-receptor.

Farmacodynamische effecten

Candesartan cilexetil is een prodrug geschikt voor oraal gebruik. Het wordt snel omgezet in het actieve bestanddeel, candesartan, via esterhydrolyse tijdens absorptie uit het darmkanaal. Candesartan is een AIIRA, selectief voor AT₁-receptoren, met nauwe binding aan en trage scheiding van de receptor. Het heeft geen agonistenwerking.

Candesartan werkt niet remmend op ACE, dat angiotensine I omzet in angiotensine II en bradykinine afbreekt. Er is geen effect op ACE en geen versterking van bradykinine of substantie P. In gecontroleerde klinische studies die candesartan vergeleken met ACE-remmers, was de incidentie van hoesten lager bij patiënten die candesartan cilexetil kregen. Candesartan bindt zich niet aan of blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionenkanalen waarvan men weet dat ze belangrijk zijn voor cardiovasculaire regulatie. Het antagonisme van de angiotensine II (AT₁)-receptoren leidt tot dosisgebonden verhogingen in plasmareninewaarden, angiotensine I- en angiotensine II-waarden en een verlaging in de plasma-aldosteronconcentratie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Hypertensie

Bij hypertensie veroorzaakt candesartan een dosisafhankelijke, langdurige verlaging van de arteriële bloeddruk. De bloeddrukverlagende werking is te danken aan een verlaagde systemische perifere resistentie, zonder reflexverhoging van het hartritme. Er is geen indicatie van ernstige of overmatige hypotensie na de eerste dosis of rebound-effect na stopzetting van de behandeling.

Na toediening van één enkele dosis candesartan cilexetil begint het bloeddrukverlagende effect gewoonlijk binnen 2 uur. Bij een aangehouden behandeling wordt het hoogste bloeddrukverlagende effect met alle doses gewoonlijk binnen vier weken bereikt en dit houdt aan tijdens langdurige behandeling. Volgens een meta-analyse is het gemiddelde bijkomende effect van een dosisverhoging van 16 mg naar 32 mg eenmaal daags klein. Rekening houdend met de interindividuele variabiliteit kan bij sommige patiënten een meer dan gemiddeld effect verwacht worden. Candesartan cilexetil eenmaal daags biedt een doeltreffende en gelijkmatige verlaging van de bloeddruk over 24 uur, met weinig verschil tussen maximaal en laagste effect tijdens de dosisintervallen. Het bloeddrukverlagende effect en de verdraagbaarheid van candesartan en losartan werden vergeleken

tijdens twee gerandomiseerde, dubbelblinde studies met in totaal 1.268 patiënten met milde tot matige hypertensie. De laagste bloeddrukverlaging (systolisch/diastolisch) was 13,1/10,5 mmHg met candesartan cilexetil 32 mg eenmaal daags en 10,0/8,7 mmHg met losartan kalium 100 mg eenmaal daags (verschil in bloeddrukverlaging was 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Wanneer candesartan cilexetil samen met hydrochloorthiazide wordt gebruikt, is de bloeddrukverlaging additief. Een verhoogd bloeddrukverlagend effect werd ook gezien wanneer candesartan cilexetil werd gecombineerd met amlodipine of felodipine.

Geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem blokkeren, hebben een minder uitgesproken bloeddrukverlagend effect bij negroïde patiënten (gewoonlijk een populatie met lage reninewaarden) dan bij niet-negroïde patiënten. Dit is ook het geval voor candesartan. In een open-label klinische ervaringsstudie met 5.156 patiënten met diastolische hypertensie was de bloeddrukverlaging tijdens behandeling met candesartan significant lager bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Candesartan verhoogt de renale bloeddoorstroming en heeft ofwel geen effect op of verhoogt de glomerulaire filtratiesnelheid daar waar renale vasculaire resistentie en filtratiefraction afnemen. Tijdens een klinische studie van 3 maanden bij hypertensieve patiënten met type 2 diabetes mellitus en microalbuminurie, verlaagde een bloeddrukverlagende behandeling met candesartan cilexetil de urinaire albumine-excretie (albumine/creatinineratio, gemiddeld 30%, 95% CI 15-42%). Er zijn op dit ogenblik geen gegevens 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 werden geëvalueerd tijdens een gerandomiseerde klinische studie met 4.937 oudere patiënten (leeftijd 70-89 jaar; 21% 80 jaar of ouder) met milde tot matige hypertensie, die gemiddeld 3,7 jaar werden gevolgd (Studie over cognitie en prognose bij ouderen). Patiënten kregen candesartan cilexetil of placebo waaraan een andere bloeddrukverlagende behandeling werd toegevoegd indien nodig. De bloeddruk werd verlaagd van 166/90 tot 145/80 mmHg in de groep die candesartan kreeg en van 167/90 tot 149/82 mmHg in de controlegroep. Er was geen statistisch significant verschil in het primaire eindpunt, ernstige cardiovasculaire voorvallen (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fatale beroerte en niet-fataal myocard infarct). Er deden zich 26,7 voorvallen voor per 1000 patiëntjaren in de groep die candesartan kreeg versus 30,0 voorvallen per 1000 patiëntjaren in de controlegroep (relatief risico 0,89, 95% CI 0,75 tot 1,06, $p = 0,19$).

Algemeen

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.

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

Pediatrische patiënten - hypertensie

In twee gerandomiseerde, dubbel-blinde, 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 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, tenopzichte 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 ($p = 0,0992$) tenopzichte van de baseline. Ondanks het grote placeboëffect, 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 verlaagt de mortaliteit, vermindert ziekenhuisopname wegens hartfalen en verbetert de symptomen bij patiënten met linkerventriculaire systolische disfunctie zoals gezien in het CHARM-programma (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity).

Dit placebogecontroleerd, dubbelblind studieprogramma bij patiënten met chronisch hartfalen (CHF) met NYHA functionele klasse II tot IV bestond uit drie afzonderlijke studies: CHARM-Alternative ($n = 2.028$) bij patiënten met $LVEF \leq 40\%$ niet behandeld met een ACE-remmer vanwege intolerantie (voornamelijk wegens hoest, 72%), CHARM-Added ($n = 2.548$) bij patiënten met $LVEF \leq 40\%$ en behandeld met een ACE-remmer en CHARM-Preserved ($n = 3.023$) bij patiënten met $LVEF > 40\%$. Patiënten die bij de baseline een optimale CHF-behandeling kregen, werden gerandomiseerd naar de placebo of candesartan cilexetil (getitreerd van 4 mg of 8 mg eenmaal daags naar 32 mg eenmaal

daags of de hoogste verdraagbare dosis, gemiddelde dosis 24 mg) en gemiddeld gedurende 37,7 maanden gevolgd. Na 6 maanden behandeling gebruikte 63% van de patiënten die nog steeds candesartan cilexetil namen (89%) de beoogde dosis van 32 mg.

In CHARM-Alternative was het gecombineerde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of eerste ziekenhuisopname wegens CHF significant verlaagd met candesartan in vergelijking met de placebo, hazard ratio (HR) 0,77, (95%CI: 0,67 tot 0,89, $p < 0,001$). Dit komt overeen met een relatieve risicoverlaging van 23%. 33,0% (95%CI: 30,1 tot 36,0) van de patiënten die candesartan namen en 40,0% (95%CI: 37,0 tot 43,1) van de patiënten die de placebo namen, ondervonden dit eindpunt, absoluut verschil 7,0% (95%CI: 11,2 tot 2,8). Veertien patiënten dienden voor de duur van de studie behandeld te worden om te verhinderen dat één patiënt zou overlijden aan een cardiovasculair voorval of in het ziekenhuis zou worden opgenomen voor de behandeling van hartfalen. Het gecombineerde eindpunt van mortaliteit wegens alle oorzaken of eerste opname in het ziekenhuis wegens CHF was ook significant verlaagd met candesartan, HR0,80 (95% CI: 0,70 tot 0,92, $p = 0,001$). 36,6% (95%CI: 33,7 tot 39,7) van de patiënten die candesartan namen en 42,7% (95%CI: 39,6 tot 45,8) van de patiënten die de placebo namen, ondervonden dit eindpunt, absoluut verschil 6,0% (95%CI: 10,3 tot 1,8). Zowel de componenten van mortaliteit en morbiditeit van dit gecombineerde eindpunt droegen bij tot de voordelige effecten van candesartan. Behandeling met candesartan cilexetil resulteerde in een verbeterde NYHA functionele klasse ($p = 0,008$).

In CHARM-Added, was het gecombineerde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of eerste ziekenhuisopname wegens CHF significant verlaagd met candesartan in vergelijking met de placebo, HR 0,85 (95%CI: 0,75 tot 0,96, $p = 0,011$). Dit komt overeen met een relatieve risicoverlaging van 15%. 37,9% (95%CI: 35,2 tot 40,6) van de patiënten die candesartan namen en 42,3% (95%CI: 39,6 tot 45,1) van de patiënten die de placebo namen, ondervonden dit eindpunt, absoluut verschil 4,4% (95%CI: 8,2 tot 0,6). Drieëntwintig patiënten dienden voor de duur van de studie behandeld te worden om te verhinderen dat één patiënt zou overlijden aan een cardiovasculair voorval of in het ziekenhuis zou worden opgenomen voor de behandeling van hartfalen. Het gecombineerde eindpunt van mortaliteit wegens alle oorzaken of eerste opname in het ziekenhuis wegens CHF was ook significant verlaagd met candesartan, HR0,87 (95%CI: 0,78 tot 0,98, $p = 0,021$). 42,2% (95%CI: 39,5 tot 45,0) van de patiënten die candesartan namen en 46,1% (95%CI: 43,4 tot 48,9) van de patiënten die de placebo namen, ondervonden dit eindpunt, absoluut verschil 3,9% (95%CI: 7,8 tot 0,1). Zowel de componenten van mortaliteit als van morbiditeit (ziekenhuisopname vanwege CHF) van dit gecombineerde eindpunt droegen bij tot de voordelige effecten van candesartan. Behandeling met candesartan cilexetil resulteerde in een verbeterde NYHA functionele klasse ($p = 0,020$).

In CHARM-Preserved werd er geen statistisch significante verlaging bereikt in het gecombineerde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of eerste ziekenhuisopname wegens CHF, HR0,89 (95%CI: 0,77 tot 1,03, $p = 0,118$).

Mortaliteit wegens alle oorzaken was niet statistisch significant wanneer afzonderlijk onderzocht in alle drie de CHARM-studies. Mortaliteit wegens alle oorzaken werd echter ook onderzocht in gecombineerde populaties, CHARM-Alternative en CHARM-Added, HR: 0,88 (95%CI: 0,79 tot 0,98, $p = 0,018$) en alle drie de studies HR0,91 (95%CI: 0,83 tot 1,00, $p = 0,055$).

De voordelige effecten van candesartan waren consequent ongeacht leeftijd, geslacht of gelijktijdige medicatie. Candesartan was ook doeltreffend bij patiënten die tegelijk zowel bètablokkers als ACE-remmers namen en het voordeel werd bereikt ongeacht of patiënten ACE-remmers namen aan de beoogde dosis die door behandelingsrichtlijnen werd aanbevolen.

Bij patiënten met CHF en verlaagde linkerventriculaire systolische functie (linkerventriculaire ejectiefraction, LVEF $\leq 40\%$), verlaagt candesartan systemische vasculaire resistentie en pulmonaire capillaire wiggedruk, verhoogt het de plasmarenine-activiteit en de angiotensine II-concentratie en verlaagt het de aldosteronwaarden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Na orale toediening wordt candesartan cilexetil omgezet in het actieve bestanddeel candesartan. De absolute biobeschikbaarheid van candesartan is ongeveer 40% na een orale oplossing van candesartan cilexetil. De relatieve biobeschikbaarheid van de samenstelling in tabletvorm in vergelijking met dezelfde orale oplossing is ongeveer 34% met heel weinig variabiliteit. De geschatte absolute biobeschikbaarheid van de tabletvorm is daarom 14%. De gemiddelde piekserumconcentratie (C_{\max}) wordt bereikt 3-4 uur na inname van de tablet. De candesartan serumconcentraties stijgen lineair met de dosisverhoging binnen het therapeutische doseringsbereik. Er werden geen geslachtsgebonden verschillen gezien in de farmacokinetiek van candesartan. De zone onder de serumconcentratie *versus* tijdcurve (AUC) van candesartan wordt niet significant door voedsel beïnvloed.

Candesartan is sterk gebonden aan plasmaproteïne (meer dan 99%). Het schijnbare distributievolume van candesartan is 0,1 l/kg.

De biobeschikbaarheid van candesartan wordt niet door voedsel beïnvloed.

Biotransformatie en eliminatie

Candesartan wordt voornamelijk ongewijzigd via de urine en de gal uitgescheiden en slechts in beperkte mate uitgescheiden via het levermetabolisme (CYP2C9). Beschikbare interactiestudies tonen geen effect aan op CYP2C9 en CYP3A4. Op basis van *in vitro* gegevens zou *in vivo* geen interactie verwacht worden met geneesmiddelen waarvan het metabolisme afhankelijk is van cytochroom P450 isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4. De terminale halfwaardetijd van candesartan bedraagt ongeveer 9 uur. Er vindt geen accumulatie plaats na meerdere doseringen.

De totale plasmaklaring van candesartan bedraagt ongeveer 0,37 ml/min/kg met een renale klaring van ongeveer 0,19 ml/min/kg. De renale eliminatie van candesartan gebeurt via zowel glomerulaire filtratie als via actieve tubulaire secretie. Na een orale dosis van ^{14}C -gemarkeerd candesartan cilexetil, werd ongeveer 26% van de dosis via de urine uitgescheiden als candesartan en 7% als een niet-actieve metaboliet, terwijl ongeveer 56% van de dosis in de stoelgang werd teruggevonden als candesartan en 10% als de niet-actieve metaboliet.

Farmacokinetiek bij bijzondere populaties

Bij ouderen (ouder dan 65 jaar) waren C_{\max} en AUC verhoogd met respectievelijk ongeveer 50% en 80% in vergelijking met jonge proefpersonen. De bloeddrukrespons en de incidentie van bijwerkingen waren na een bepaalde dosis Candesartan cilexetil Xiromed echter gelijkaardig bij zowel jonge als oudere patiënten (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie waren C_{\max} en AUC tijdens herhaalde doseringen verhoogd met respectievelijk ongeveer 50% en 70%, maar $t_{1/2}$ bleef ongewijzigd in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. De overeenstemmende veranderingen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie waren respectievelijk ongeveer 50% en 110%. De terminale $t_{1/2}$ van candesartan was ongeveer verdubbeld bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. De AUC van candesartan bij patiënten die hemodialyse kregen was gelijkaardig aan die bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

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

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 pediatrie patiënten < 1jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er was geen bewijs van abnormale systemische toxiciteit of toxiciteit van eindorganen aan klinisch relevante doseringen. Tijdens preklinisch veiligheidsonderzoek vertoonde candesartan aan hoge doseringen effect op de nieren en rode bloedcelwaarden bij muizen, ratten, honden en apen. Candesartan veroorzaakte een verlaging van het aantal rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematokriet). Er werden effecten op de nieren (zoals interstitiële nefritis, tubulaire distensie, basofiele tubuli, verhoogde plasmaconcentraties van ureum en creatinine) veroorzaakt door candesartan die secundair zouden kunnen zijn aan het bloeddrukverlagende effect dat leidt tot veranderingen in renale perfusie. Bovendien veroorzaakte candesartan hyperplasie/hypertrofie van juxtaglomerulaire cellen. Er werd aangenomen dat deze veranderingen werden veroorzaakt door de farmacologische werking van candesartan. Voor therapeutische doseringen candesartan bij mensen blijkt de hyperplasie/hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire 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.

In een later stadium van de zwangerschap werd foetotoxiciteit waargenomen (zie rubriek 4.6).

Gegevens uit *in vitro* en *in vivo* mutageniciteitstests tonen aan dat candesartan geen mutagene of clastogene activiteit zal vertonen onder omstandigheden van klinisch gebruik.

Er was geen bewijs van carcinogeniciteit.

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 Xiromed niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 4.3).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylcellulose (E463)
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Diethyleen glycol monoethyl ether (Transcutol)
Magnesiumstearaat
IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Candesartan cilexetil Xiromed tabletten van 8 mg, 16 mg en 32 mg worden in de volgende verpakkingen aangeboden: transparante ALU/PVC blisterverpakkingen van 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1 (eenheidsafleveringverpakking), 56, 98, 98x1 (eenheidsafleveringverpakking), 100 of 300 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

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

Candesartan cilexetil Xiromed 8 mg tabletten RVG 109133
Candesartan cilexetil Xiromed 16 mg tabletten RVG 109134
Candesartan cilexetil Xiromed 32 mg tabletten RVG 109135

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2012
Datum van laatste verlenging: 1 maart 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 21 januari 2025