

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg en 16/12,5 mg	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2412 Pag. 1 van 18

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg, tabletten
Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 16/12,5 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg tabletten

Eén tablet bevat 8 mg candesartancilexetil en 12,5 mg hydrochloorthiazide.
Hulpstoffen met bekend effect: Elk tablet bevat 110,000 mg lactosemonohydraat.

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 16/12,5 mg tabletten

Eén tablet bevat 16 mg candesartancilexetil en 12,5 mg hydrochloorthiazide.
Hulpstoffen met bekend effect: Elk tablet bevat 101,925 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg tabletten

Witte tot gebroken-witte, ongecoate capsule-vormige tabletten (afmeting 9,8 x 4,6 mm), ingeslagen met aan één zijde 'J' en '04' met een breukstreep in het midden en aan de andere zijde glad met een breukstreep. De tablet kan worden verdeeld worden in gelijke doses.

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 16/12,5 mg tabletten

Roze, ongecoate capsule-vormige tabletten (afmeting 9,8 x 4,6 mm), ingeslagen met aan één zijde 'J' en '05' met een breukstreep in het midden en aan de andere zijde glad met een breukstreep. De tablet kan worden verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo is geïndiceerd voor:

- de behandeling van primaire hypertensie bij volwassen patiënten wanneer monotherapie met candesartancilexetil of hydrochloorthiazide onvoldoende is om de bloeddruk onder controle te houden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering bij hypertensie

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

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg en 16/12,5 mg	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2412 Pag. 2 van 18

Het wordt aanbevolen om de patiënt eerst in te stellen op de individuele bestanddelen (candesartancilexetil en hydrochloorthiazide). Wanneer dit klinisch aangewezen is, kan worden overwogen om de monotherapie direct om te zetten in een therapie met Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo. Het wordt geadviseerd om de dosis candesartancilexetil op te titreren wanneer de patiënt wordt omgezet van hydrochloorthiazide monotherapie. Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo mag worden gegeven aan patiënten van wie de bloeddruk niet optimaal onder controle is met een monotherapie van candesartancilexetil of hydrochloorthiazide of lagere doses Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

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.

Patiënten met intravasculaire volumedepletie

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

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een mild tot matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30-80 ml/min/1,73 m² lichaamsoppervlakte (BSA)) wordt een dosistitratie aanbevolen.

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73² BSA) (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een milde tot matige chronische leverziekte wordt dosistitratie van candesartan cilexetil aanbevolen.

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 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 Aurobindo bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 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 actieve sulfonamidederivaat.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m² BSA).
- Ernstig verminderde leverfunctie en/of cholestase.

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg en 16/12,5 mg	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2412 Pag. 3 van 18

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag 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 Aurobindo behandeld worden (zie rubriek 4.3).

Niertransplantatie

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

Nierarteriostenose

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 nierarteriostenose 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 beschreven bij het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden. Daarom dient deze toestand gecorrigeerd te worden voordat Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 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 thiaziden 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.

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg en 16/12,5 mg	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2412 Pag. 4 van 18

Er is geen klinische ervaring met Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Aorta- en mitralisklepstenose (obstructieve hypertrofische cardiomyopathie)

Net zoals bij het gebruik van andere vasodilatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan hemodynamisch relevante aorta- of mitralisklepstenose, 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 Aurobindo wordt daarom afgeraden bij deze patiënten.

Elektrolytenonbalans

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

Thiaziden kunnen de uitscheiding van calcium via de urine verminderen en kunnen 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 thiaziden 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 candesartancilexetil. 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 candesartancilexetil kan mogelijk hyperkaliëmie veroorzaken, vooral bij patiënten met hartfalen en/of een verminderde nierfunctie. Gelijktijdig gebruik van Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo met ACE-remmers, aliskiren, 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 thiaziden 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 thiaziden 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 Aurobindo, 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

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg en 16/12,5 mg	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2412 Pag. 5 van 18

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.

Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, [waaronder candesartancilexetil/hydrochloorthiazide] (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 candesartancilexetil/hydrochloorthiazide worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

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 nierarteriostenose), 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 bloeddruk daling bij patiënten met ischemische hartziekte of ischemische cerebrovasculaire ziekte kan, net zoals met andere antihypertensiva, leiden tot een myocardinfarct of beroerte. Overgevoelighedsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten met of zonder allergie of astma bronchiale in de anamnese; dit is echter waarschijnlijker bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis.

Exacerbatie of activering van systemische lupus erythematoses is waargenomen bij gebruik van thiazidediuretica.

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

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).

Dit geneesmiddel bevat lactose als hulpstof. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

Zwangerschap

Therapie met angiotensine-II-receptor antagonisten 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

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg en 16/12,5 mg	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2412 Pag. 6 van 18

het voortzetten van de angiotensine-II-receptor antagonist therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine-II-receptorantagonisten onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen hiervan zijn een acuut verminderd zicht of oogpijn. Kenmerkend is dat deze symptomen optreden binnen enkele uren tot weken na de eerste inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut gesloten hoek glaucoom kan leiden tot een blijvend verlies van het zicht. Als eerste stap wordt de geneesmiddelen inname zo snel als mogelijk stopgezet. Een onmiddellijke medische of chirurgische interventie moet overwogen worden als de intra-oculaire druk niet onder controle kan gebracht worden. Allergie voor sulfonamiden of penicilline is een risico verhogende factor om acuut gesloten hoek glaucoom te ontwikkelen.

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 dit medicijn 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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).

Tijdens klinisch farmacokinetisch onderzoek zijn onder meer de volgende verbindingen bestudeerd: warfarine, digoxine, orale anticonceptiva (bijvoorbeeld ethinylestradiol/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 gepotentieerd 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 Aurobindo met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijvoorbeeld heparinenatrium, co-trimoxazol (trimethoprim/ sulfamethoxazol)) kan leiden tot een verhoogd serumkalium. In deze gevallen wordt geadviseerd om het serumkalium te controleren (zie rubriek 4.4).

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg en 16/12,5 mg	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2412 Pag. 7 van 18

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 Aurobindo 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 (bijvoorbeeld quinidine, hydroquinidine, disopyramide);
- klasse III-antiaritmica (bijvoorbeeld amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide);
- enkele antipsychotica (bijvoorbeeld thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol);
- overige geneesmiddelen (bijvoorbeeld bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine iv, halofantrine, ketanserine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine iv).

Tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers of hydrochloorthiazide zijn reversibele toenames 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 bijvoorbeeld 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 bijvoorbeeld 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 thiaziden.

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

Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg en 16/12,5 mg	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2412 Pag. 8 van 18

Thiaziden kunnen de renale uitscheiding van cytotoxische middelen (zoals bijvoorbeeld 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 (bijvoorbeeld adrenaline), maar onvoldoende om een vasopressoreffect uit te sluiten.

Hydrochloorthiazide kan het risico van acuut nierfalen verhogen, met name bij hoge doses geïnduceerde contrastmiddelen.

Gelijktijdig gebruik met cyclosporine kan het risico op hyperurikemie en jichtachtige complicaties vergroten.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's):

Het gebruik van AIIRA's gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van AIIRA's 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-II-receptorantagonisten 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-II-receptorantagonisten therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine-II-receptorantagonisten onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine-II-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, 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-II-receptorantagonisten hebben gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg en 16/12,5 mg	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2412 Pag. 9 van 18

Hydrochloorthiazide:

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens zwangerschap, met name in het eerste trimester. Experimenteel onderzoek bij dieren is niet toereikend.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van de farmacologische werkzaamheid van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeeld heeft.

Hydrochloorthiazide dient niet te 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 Candesartan tijdens het geven van borstvoeding, wordt Candesartan 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.

Hydrochloorthiazide:

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Hoge doseringen thiaziden kunnen door sterke diuresis de melkproductie remmen. Het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 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 Aurobindo.

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg en 16/12,5 mg	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2412 Pag. 10 van 18

De frequenties zoals deze worden gebruikt in deze rubriek, zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), en niet bekend (kan niet bepaald worden met de beschikbare gegevens) .

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, intestinaal angio-oedeem
	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
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)
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 Niet bekend	Wazig zien van voorbijgaande aard Choroïdale effusie, acute myopie, acuut nauwehoekglaucoom
Hartaandoeningen	Zelden	Hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	Soms Zelden	Orthostatische hypotensie Necrotiserende angitis ((huid-)

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg en 16/12,5 mg	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2412 Pag. 11 van 18

		vaculitis)
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms Zelden	Anorexie, verlies van eetlust, maagirritatie, diarree, obstipatie Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Geelzucht (intrahepatische cholestatische geelzucht)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms Zelden Niet bekend	Huiduitslag, urticaria, lichtgevoelighedsreacties. Toxische epidermale necrolyse. Systemische lupus erythematodes, reactivering cutane lupus erythematodes
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden	Spierspasme
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak Zelden	Glycosurie Nierfunctiestoornis en interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Zelden	Gevoel van zwakte Koorts
Onderzoeken	Vaak Zelden	Verhoging van cholesterol en triglyceriden Verhoging van BUN en serumcreatinine

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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 (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

Op basis van farmacologische overwegingen zal de meest waarschijnlijke uiting van een overdosis candesartancilexetil symptomatische hypotensie en duizeligheid zijn. In individuele gevallen van overdosering (maximaal 672 mg candesartancilexetil) 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 aritmieën, bewustzijnsvermindering/sedatie en spierkrampen.

Behandeling

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

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg en 16/12,5 mg	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2412 Pag. 12 van 18

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 type 1 (AT₁) receptor.

Farmacodynamische effecten

Candesartancilexetil 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 AIIIRA, 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 enzymssystemen 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 bijvoorbeeld 'substance P', is een relatie tussen AIIIRA's en hoest niet waarschijnlijk. In gecontroleerd klinisch onderzoek waarin candesartancilexetil vergeleken werd met ACE-remmers was de incidentie van hoest lager bij patiënten die candesartancilexetil kregen toegediend. Candesartan bindt zich niet aan of 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 candesartancilexetil 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 naar 145/80 mm Hg in de candesartangroep en van 167/90 naar 149/82 mm Hg in de controlegroep. Statistisch was er geen significant verschil in het

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg en 16/12,5 mg	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2412 Pag. 13 van 18

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% BI 0,75 tot 1,06, $p=0,19$).

Hydrochloorthiazide remt voornamelijk in de distale niertubuli de actieve terugresorptie van natrium en bevordert de uitscheiding van natrium, chloride en water. De renale uitscheiding van kalium en magnesium neemt dosisafhankelijk toe, terwijl naar verhouding meer calcium wordt terug geresorbeerd. 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 tabletten op een dosisafhankelijke manier een lang aanhoudende daling van de arteriële bloeddruk zonder een reflectoire toename van de hartfrequentie. Er zijn geen aanwijzingen van ernstige ‘eerste dosis’ hypotensie of een reboundeffect na het stoppen van de behandeling. Na éénmalige toediening van candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide tabletten is gewoonlijk binnen 2 uur het bloeddrukverlagende effect meetbaar. Met een onderhoudstherapie wordt in het algemeen binnen 4 weken het grootste gedeelte van het bloeddrukverlagend effect bereikt en gehandhaafd bij langdurige behandeling. Candesartancilexetil/hydrochloorthiazide tabletten geven bij eenmaal daagse toediening een effectieve en gelijkmatige bloeddrukverlaging over 24 uur met minimale piek-dalverschillen gedurende het doseringsinterval. In een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek verlaagde Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 16/12,5 mg eenmaal daags de bloeddruk significant meer dan de combinatie losartan/hydrochloorthiazide 50 mg/12,5 mg eenmaal daags en werd deze 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 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 candesartancilexetil/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 parallele groepen met 1975 gerandomiseerde patiënten waarvan de bloeddruk niet optimaal onder controle was met een therapie van 32 mg candesartancilexetil eenmaal daags, resulteerde een toevoeging van 12,5 mg 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 en de totale gemiddelde bloeddrukverlagingen waren respectievelijk 16/10 mm Hg en 13/9 mm Hg.

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

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg en 16/12,5 mg	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2412 Pag. 14 van 18

Momenteel zijn er geen gegevens over het gebruik van candesartancilexetil/hydrochloorthiazide bij patiënten met nierziekten/nefropathie, een verminderde linker ventrikelfunctie/decompensatio cordis en na een myocardiinfarct.

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, en bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) werden vaker in de aliskirengroep 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 ($\geq 50\,000$ 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 ($\sim 25\,000$ mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ($\sim 100\,000$ mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie en distributie

Candesartancilexetil

Na orale toediening wordt candesartancilexetil omgezet in het werkzame bestanddeel candesartan. De absolute biologische beschikbaarheid van candesartan is ongeveer 40% na een

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg en 16/12,5 mg	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2412 Pag. 15 van 18

candesartancilexetildrank. De relatieve biologische beschikbaarheid van de candesartancilexetil tabletformulering vergeleken met eenzelfde drank is ongeveer 34% met een zeer kleine variabiliteit. De gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) 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 (meer dan 99%) aan plasma-eiwitten. Het schijnbare distributie volume van candesartan is 0,1 l/kg.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt snel vanuit het maag-darmkanaal geabsorbeerd met een absolute biologische beschikbaarheid van 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 distributie volume is ongeveer 0,8 l/kg.

Biotransformatie en eliminatie

Candesartancilexetil

Klaring van candesartan vindt hoofdzakelijk plaats in onveranderde vorm via urine en gal en 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-vitro* gegevens 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 eliminatie halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van candesartan is ongeveer 9 uur. Er treedt geen accumulatie op na herhaalde toediening. De halfwaardetijd van candesartan blijft onveranderd (ongeveer 9 uur) na toediening van candesartancilexetil 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 ongeveer 0,19 ml/min/kg. Renale eliminatie van candesartan vindt door zowel glomerulaire filtratie als actieve tubulaire secretie plaats. Na orale toediening van 14 C-gelabeld candesartancilexetil wordt ongeveer 26% van de dosis in de urine uitgescheiden als candesartan en 7% als een inactieve metabooliet, terwijl in de feces ongeveer 56% van de dosis wordt aangetroffen als candesartan en 10% als inactieve metabooliet.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd en wordt vrijwel onveranderd uitgescheiden via glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie. De eliminatie halfwaardetijd van hydrochloorthiazide is ca. 8 uur. Ongeveer 70% van een orale dosis wordt binnen 48 uur in de urine uitgescheiden. De halfwaardetijd van hydrochloorthiazide blijft onveranderd (ongeveer 8 uur) na toediening van hydrochloorthiazide in combinatie met candesartancilexetil. Er treedt geen additionele accumulatie op van hydrochloorthiazide na herhaalde toediening van de combinatie vergeleken met monotherapie.

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg en 16/12,5 mg	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2412 Pag. 16 van 18

Farmacokinetiek bij speciale patiëntgroepen

Candesartancilexetil

Bij oudere patiënten (> 65 jaar) zijn de C_{max} 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 van candesartancilexetil/hydrochloorthiazide tabletten (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een milde tot matig verminderde nierfunctie waren de C_{max} en AUC van candesartan na herhaalde toediening verhoogd met respectievelijk ongeveer 50% en 70%, ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie, echter de eliminatiehalfwaardetijd bleef onveranderd. De overeenkomstige veranderingen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis waren respectievelijk circa 50% en 110%. De eliminatiehalfwaardetijd 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 matige 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 rode bloedcelparameters. Candesartan veroorzaakte een afname van rode bloedcelparameters (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 juxtaglomerulaire 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 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

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

Voor elk van beide verbindingen was er geen bewijs voor carcinogeniteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg en 16/12,5 mg	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2412 Pag. 17 van 18

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Hydroxypropylcellulose
Calciumcroscarmellose
Magnesiumaluminometasilicaat (type IA) (bevat aluminiumoxide, magnesiumoxide en siliciumdioxide)
IJzeroxide rood (E172) (16 /12,5 mg)
IJzeroxide geel (E172) (voor 16/12,5 mg)
Propyleenglycol
Magnesiumstearaat (E572).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo tabletten zijn verkrijgbaar in PVC-PVDC/Aluminiumfolie blisterverpakking en HDPE-flesverpakking met polypropyleen sluiting.

Blisterverpakking: 14, 28, 30, 56, 98, 100 en 300 tabletten.

HDPE-flesverpakking: 30 en 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

RVG 120332 - Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg, tabletten
RVG 120333 - Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 16/12,5 mg, tabletten

Candesartancilexetil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 8/12,5 mg en 16/12,5 mg	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2412 Pag. 18 van 18

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 december 2017

Datum van hernieuwing van de vergunning: 18 februari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 22 januari 2025