

## **BIJLAGE III**

### ***SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER***

## ***SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN***

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 8 mg / 12,5 mg tabletten  
Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 16 mg / 12,5 mg tabletten  
Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 32 mg / 12,5 mg tabletten  
Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 32 mg / 25 mg tabletten

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

[nationaal te implementeren]

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Atacand Plus is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie bij volwassen patiënten wanneer monotherapie met candesartan cilexetil of hydrochloorthiazide onvoldoende is.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De aanbevolen dosering Atacand Plus is eenmaal daags één tablet.

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

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

##### *Patiënten met een verminderde nierfunctie*

Lisdiuretica genieten de voorkeur boven thiaziden in deze patiëntengroep. Bij patiënten met een mild tot matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 'body surface area' (BSA)) wordt voorafgaand aan de behandeling met Atacand Plus een dosistitratie van candesartan cilexetil aanbevolen (de aanbevolen startdosering candesartan cilexetil is 4 mg voor deze patiënten).

Atacand Plus is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring  $< 30$  ml/min/1,73 BSA) (zie rubriek 4.3).

#### *Patiënten met een verminderde leverfunctie*

Bij patiënten met een mild tot matig verminderde leverfunctie wordt voorafgaand aan de behandeling met Atacand Plus dosistitratie van candesartan cilexetil aanbevolen (de aanbevolen startdosering candesartan cilexetil is 4 mg bij deze patiënten).

Atacand Plus is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en/of cholestasis (zie rubriek 4.3).

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Atacand Plus bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Atacand Plus 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 bestanddelen, voor één van de hulpstoffen of voor sulfonamidederivaten. Hydrochloorthiazide is een sulfonamidederivaat.

Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA).

Ernstig verminderde leverfunctie en/of cholestasis.

Refractaire hypokaliëmie en hypercalciëmie.

Jicht.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Verminderde nierfunctie/niertransplantatie*

Bij deze patiëntengroep genieten lisdiuretica de voorkeur boven thiaziden. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie die Atacand Plus gebruiken, wordt geadviseerd om regelmatig kalium-, creatinine-, en urinezuurspiegels te meten.

Er is geen ervaring met het gebruik van Atacand Plus door patiënten met een recente niertransplantatie.

#### *Nierarteriestenose*

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

#### *Intravasculaire volumedepletie*

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

#### *Anesthesie en chirurgie*

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

#### *Verminderde leverfunctie*

Bij het geven van thiazides aan patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leverziekte moet de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen; kleine veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans kunnen namelijk een hepatisch coma veroorzaken.

Er is geen klinische ervaring met Atacand Plus 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 Atacand Plus wordt daarom afgeraden bij deze patiënten.

#### *Elektrolytenonbalans*

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

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

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

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

#### *Metabole en endocriene effecten*

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

#### *Fotosensibiliteit*

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

#### *Algemeen*

Behandeling van patiënten, waarvan de vasculaire tonus en nierfunctie hoofdzakelijk afhankelijk is van de activiteit van het renine-angiotensinesysteem (zoals bijvoorbeeld bij patiënten met ernstige decompensatio cordis, of een onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriestenose), met andere middelen die het renine-angiotensinesysteem beïnvloeden, inclusief AIIRA's, is in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen.

Een overmatige bloeddrukdaling bij patiënten met ischemische hartziekte of ischemische cerebrovasculaire ziekte kan, net zoals met andere antihypertensiva, leiden tot een myocardinfarct of beroerte.

Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten met of zonder allergie of asthma bronchiale in de anamnese; dit is echter waarschijnlijker bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis.

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

Het bloeddrukverlagende effect van Atacand Plus kan worden versterkt door andere bloeddrukverlagende middelen.

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

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

Tijdens klinisch farmacokinetisch onderzoek zijn onder meer de volgende verbindingen bestudeerd: warfarine, digoxine, orale anticonceptiva (b.v. 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 gepotentiëerd door andere geneesmiddelen die gepaard gaan met kaliumverlies en hypokaliëmie (zoals bijvoorbeeld andere kaliuretische diuretica, laxantia, amfotericine, carbenoxolon, penicilline-G-natrium, salicylzuurderivaten, steroïden en ACTH).

Gelijktijdig gebruik van Atacand Plus met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijvoorbeeld heparinenatrium) kan leiden tot een verhoogd serumkalium. In deze gevallen wordt geadviseerd om het serumkalium te controleren (zie rubriek 4.4).

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

- klasse Ia-antiaritmica (bijv. quinidine, hydroquinidine, disopyramide);
- klasse III-antiaritmica (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide);
- enkele antipsychotica (bijv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol);
- overige geneesmiddelen (bijv. 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 bijv. selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (>3g/dag) en niet-selectieve NSAID's) kan het bloeddrukverlagend effect worden verminderd.

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

Colestipol of cholestyramine vermindert de absorptie van hydrochloorthiazide.

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

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

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

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

Thiazides kunnen het risico op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

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

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

De behandeling met een thiazidediureticum kan de glucosetolerantie beïnvloeden. Een dosisaanpassing van antidiabetica, waaronder insuline, kan dan noodzakelijk zijn. Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op lactaatacidose, geïnduceerd door mogelijk nierfalen waarmee hydrochloorthiazide gepaard kan gaan.

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

Hydrochloorthiazide kan het risico van acuut nierfalen verhogen, met name bij hoge doses 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):

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

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

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

Indien blootstelling aan AIIRA's vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Zuigelingen waarvan de moeder AIIRA-therapie heeft gekregen, dienen nauwlettend geobserveerd te worden op tekenen van hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

##### Hydrochloorthiazide:

Er is beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral gedurende het eerste trimester. Informatie uit dierstudies is ontoereikend.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Gebaseerd op het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

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

#### Borstvoeding

##### *Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's):*

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

##### *Hydrochloorthiazide:*

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

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van Atacand Plus 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 Atacand Plus.

#### **4.8 Bijwerkingen**

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

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

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

De frequenties zoals deze worden gebruikt in deze rubriek, zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1\ 000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie van de luchtwegen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeër zelden	Leukopenie, neutropenie, en agranulocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeër zelden	Hyperkaliëmie, hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid/vertigo, hoofdpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeër zelden	Hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeër zelden	Misselijkheid
Lever- en galaandoeningen	Zeër zelden	Verhoogde leverenzymwaarden, abnormale leverfunctie of hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeër zelden	Angio-oedeem, huiduitslag, urticaria, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeër zelden	Rugpijn, gewrichtspijn, spierpijn.



Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Verminderde nierfunctie, inclusief nierfalen bij hiervoor gevoelige patiënten (zie rubriek 4.4)

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

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Leukopenie, neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie, aplastische anemie, beenmergsuppressie, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperglykemie, hyperurikemie, elektrolytenonbalans (inclusief hypokaliëmie en hyponatriëmie)
Psychische stoornissen	Zelden	Slaapstoornissen, depressie, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Een licht gevoel in het hoofd, vertigo
	Zelden	Paresthesie
Oogaandoeningen	Zelden	Wazig zien van voorbijgaande aard
Hartaandoeningen	Zelden	Hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	Soms	Orthostatische hypotensie
	Zelden	Necrotiserende angiitis ((huid-)vaculitis)
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen	Zelden	Ademhalingsmoeilijkheden (inclusief pneumonitis en longoedeem)
Maagdarmsstelselaandoening-en	Soms	Anorexie, verlies van eetlust, maagirritatie, diarree, obstipatie
	Zelden	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Geelzucht (intrahepatische cholestatische geelzucht)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag, urticaria, lichtgevoeligheidsreacties
	Zelden	Toxische epidermale necrolyse, cutane lupus erythematodesachtige reacties, reactivering van cutane lupus erythematodes
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden	Spierspasme
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Glycosurie
	Zelden	Nierfunctiestoornis en interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Gevoel van zwakte
	Zelden	Koorts
Onderzoeken	Vaak	Verhoging van cholesterol en triglyceriden
	Zelden	Verhoging van BUN en serumcreatinine

#### 4.9 Overdosering

##### *Symptomen*

Op basis van farmacologische overwegingen zal de meest waarschijnlijke uiting van een overdosis candesartan cilexetil symptomatische hypotensie en duizeligheid zijn. In individuele gevallen van overdosering (tot 672 mg candesartan cilexetil) herstelden de patiënten zonder blijvend letsel.

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

#### *Behandeling*

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering Atacand Plus. In geval van overdosering worden echter de volgende maatregelen geadviseerd.

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

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

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

Candesartan cilexetil is een prodrug, die in het lichaam snel wordt omgezet in het werkzame candesartan via esterhydrolyse tijdens absorptie vanuit het maag-darmkanaal. Candesartan is een AIIRA, selectief voor de AT<sub>1</sub>-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 bijv. 'substance P', is een relatie tussen AIIRA's en hoest niet waarschijnlijk. In gecontroleerd klinisch onderzoek waarin candesartan cilexetil vergeleken werd met ACE-remmers was de incidentie van hoest lager bij patiënten die candesartan cilexetil kregen toegediend.

Candesartan bindt zich niet aan/blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionkanalen die bij de cardiovasculaire regulatie van belang zijn. Het antagonistisch effect van de AT<sub>1</sub>-receptoren leidt tot een dosisafhankelijke toename van de renine-, angiotensine I- en angiotensine II-plasmaspiegel, en een afname van de aldosteronplasmaspiegel.

De effecten op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit van candesartan cilexetil 8 – 16 mg, éénmaal daags (gemiddelde dosis 12 mg), zijn geëvalueerd in een gerandomiseerd klinisch onderzoek gedurende gemiddeld 3,7 jaar bij 4937 oudere patiënten (70 – 89 jaar; waarvan 21% 80 jaar of ouder), met milde tot matige hypertensie (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Patiënten kregen candesartan of placebo toegediend met, indien nodig, andere additieve antihypertensieve medicatie. De bloeddruk werd gereduceerd van 166/90 tot 145/80 mm Hg in de candesartangroep en van 167/90 tot 149/82 mm Hg in de controlegroep. Statistisch was er geen significant verschil in het primaire eindpunt, ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fatale beroerte, niet-fataal myocard infarct). Er waren 26,7 gebeurtenissen per 1000 patiëntjaren in de candesartangroep tegenover 30,0 gevallen per 1000 patiëntjaren in de controlegroep (relatief risico 0,89, 95% CI 0,75 tot 1,06, p=0,19).

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

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

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

Candesartan en hydrochloorthiazide hebben een additief bloeddrukverlagend effect.

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

### Absorptie en distributie

#### *Candesartan cilixelil*

Na orale toediening wordt candesartan cilixelil omgezet in het werkzame bestanddeel candesartan. De absolute biologische beschikbaarheid van candesartan is ongeveer 40% na een drank met candesartan cilixelil. De relatieve biologische beschikbaarheid van de 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 (> 99%) aan plasma-eiwitten. Het schijnbare verdelingsvolume van candesartan is 0,1 l/kg.

### *Hydrochloorthiazide*

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

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

### *Biotransformatie en eliminatie*

#### *Candesartan cilexetil*

Klaring van candesartan vindt hoofdzakelijk plaats in onveranderde vorm via urine en gal. Slechts een klein gedeelte wordt geëlimineerd via metabolisme in de lever (CYP2C9). Beschikbare interactiegegevens laten geen effect zien op CYP2C9 en CYP3A4. Naar aanleiding van *in-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 eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van candesartan is ca. 9 uur. Er treedt geen accumulatie op na herhaalde toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van candesartan blijft onveranderd (ca. 9 uur) na toediening van candesartan cilexetil in combinatie met hydrochloorthiazide. Er treedt geen additionele accumulatie op van candesartan na herhaalde toediening van het combinatiepreparaat ten opzichte van de monotherapie.

De totale plasmaklaring van candesartan is ongeveer 0,37 ml/min/kg. De renale klaring is ca. 0,19 ml/min/kg. Renale eliminatie van candesartan vindt door zowel glomerulaire filtratie als actieve tubulaire secretie plaats. Na orale toediening van <sup>14</sup>C-gelabeld candesartan cilexetil wordt ongeveer 26% van de dosis in de urine uitgescheiden als candesartan en 7% als een inactieve metaboliet; in de feces wordt ongeveer 56% van de dosis aangetroffen als candesartan en 10% als inactieve metaboliet.

### *Hydrochloorthiazide*

Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd, maar vrijwel onveranderd uitgescheiden via glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie. De terminale eliminatiehalfwaardetijd is ca. 8 uur.

Ongeveer 70% van een orale dosis wordt binnen 48 uur in de urine uitgescheiden.

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

### *Farmacokinetiek bij speciale patiëntgroepen*

#### *Candesartan cilexetil*

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 Atacand Plus (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 ca. 50% en ca. 70%, ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie. Echter de terminale  $t_{1/2}$  bleef onveranderd ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie. De overeenkomstige veranderingen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis waren respectievelijk circa 50% en 110%. De terminale  $t_{1/2}$  van candesartan was ongeveer verdubbeld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. De farmacokinetiek bij hemodialysepatiënten en patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis was overeenkomstig.

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

### *Hydrochloorthiazide*

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

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

Er waren geen kwalitatieve nieuwe toxicologische bevindingen met de combinatie vergeleken met die van de individuele componenten. In preklinisch veiligheidsonderzoek had candesartan in hoge doses bij muizen, ratten, honden en apen effecten op nier- en rodebloedcelparameters. Candesartan veroorzaakte een afname van rodebloedcelparameters (erythrocyten, 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).

In zeer hoge doses/concentraties 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**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

[nationaal te implementeren]

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

[nationaal te implementeren]

### **6.3 Houdbaarheid**

[nationaal te implementeren]

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Dit geneesmiddel vereist geen speciale bewaartemperatuur.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

[nationaal te implementeren]

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

Geen bijzondere vereisten.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van {naam van de lidstaat/naam van het nationaal bureau}

## ***ETIKETERING***

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**Doos voor blisterverpakking/doos voor flacon/etiket voor flacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 8 mg/12,5 mg tabletten  
Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 16 mg/12,5 mg tabletten  
Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 32 mg/12,5 mg tabletten  
Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 32 mg/25 mg tabletten

candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

[nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**



**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Niet-geperforeerde folie/geperforeerde folie**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 8 mg/12,5 mg  
Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 16 mg/12,5 mg  
Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 32 mg/12,5 mg tabletten  
Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 32 mg/25 mg tabletten

[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Niet-geperforeerde kalenderfolie (7, 14, 28, 56 en 98 tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 8 mg/12,5 mg  
Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 16 mg/12,5 mg  
Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 32 mg/12,5 mg tabletten  
Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 32 mg/25 mg tabletten

[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Ma, Di, Wo, Do, Vr, Za, Zo

**BIJSLUITER**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

**Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 8 mg/12,5 mg tabletten**  
**Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 16 mg/12,5 mg tabletten**  
**Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 32 mg/12,5 mg tabletten**  
**Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I) 32 mg/25 mg tabletten**

[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]  
candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide

### Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

## 1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

De naam van uw geneesmiddel is Atacand Plus. Het wordt gebruikt om een verhoogde bloeddruk (hypertensie) te behandelen bij volwassen patiënten. Het bevat twee werkzame stoffen: candesartan cilexetil en hydrochloorthiazide. Deze stoffen zorgen er samen voor dat uw bloeddruk omlaag gaat.

- Candesartan cilexetil is een geneesmiddel dat hoort bij de groep die angiotensine II-receptorantagonisten heet. Het zorgt ervoor dat uw bloedvaten ontspannen en wijder worden. Dit helpt om uw bloeddruk te verlagen.
- Hydrochloorthiazide is een geneesmiddel dat hoort bij de groep die diuretica (plaspillen) heet. Het zorgt ervoor dat uw lichaam water en zouten zoals natrium kwijtraakt via uw urine. Dit helpt om uw bloeddruk te verlagen.

Uw dokter kan Atacand Plus aan u voorschrijven als uw bloeddruk niet genoeg omlaag gegaan is wanneer u alleen candesartan cilexetil of alleen hydrochloorthiazide gebruikt.

## 2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch (overgevoelig) voor candesartan cilexetil, voor hydrochloorthiazide of voor een van de andere stoffen die in Atacand Plus zit. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.
- U bent allergisch voor geneesmiddelen uit de groep van de sulfonamiden. Als u dit niet zeker weet, vraag het dan aan uw arts.
- U bent meer dan 3 maanden zwanger. Het is ook beter om geen Atacand Plus te gebruiken als u korter zwanger bent (zie de rubriek Zwangerschap en borstvoeding).
- U heeft ernstige problemen met uw nieren.
- U heeft een ernstige leverziekte of een probleem met de afvoer van gal uit uw galblaas.
- U heeft voortdurend te weinig kalium in uw bloed.
- U heeft voortdurend te veel calcium in uw bloed.
- U heeft ooit last gehad van jicht.

Als u niet zeker weet of één van de bovenstaande gevallen op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Atacand Plus gebruikt.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Voordat u Atacand Plus gaat innemen en tijdens het gebruik ervan, moet u in de volgende gevallen uw arts inlichten:

- U heeft diabetes.
- U heeft problemen met uw hart, lever of nieren.
- U heeft onlangs een niertransplantatie gehad.
- U moet overgeven of u heeft kortgeleden vaak overgegeven of u heeft diaree.
- U heeft een bijnieraandoening die syndroom van Conn (of primair hyperaldosteronisme) wordt genoemd.
- U heeft ooit een ziekte gehad die systemische lupus erythematoses (SLE) heet.
- U heeft een lage bloeddruk.
- U heeft ooit een beroerte gehad.
- U heeft ooit last gehad van een allergie of astma.
- U moet uw arts inlichten als u denkt dat u zwanger bent (of zwanger zou kunnen worden). Atacand Plus wordt niet aanbevolen in het begin van de zwangerschap, en mag niet ingenomen worden indien u langer dan 3 maanden zwanger bent, aangezien het ernstige schade kan toebrengen aan uw baby bij gebruik in deze fase (zie rubriek Zwangerschap).

Als één van de bovenstaande situaties op u van toepassing is, zal uw arts u mogelijk wat vaker willen onderzoeken.

Als u geopereerd gaat worden, vertel uw arts of tandarts dan dat u Atacand Plus gebruikt. Dit is belangrijk omdat Atacand Plus samen met sommige verdovingsmiddelen ervoor kan zorgen dat uw bloeddruk verder omlaag gaat.

Atacand Plus kan er soms toe leiden dat uw huid extra gevoelig wordt voor zonlicht.

**Gebruik bij kinderen**

Er is geen ervaring opgedaan met het gebruik van Atacand Plus bij kinderen (onder de 18 jaar), daarom moet Atacand Plus niet aan kinderen worden gegeven.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Atacand Plus nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. De werking van deze geneesmiddelen zou door Atacand Plus kunnen worden veranderd. Deze geneesmiddelen zouden ook de werking van Atacand Plus kunnen veranderen. Als u bepaalde geneesmiddelen gebruikt, kan het nodig zijn dat uw dokter regelmatig uw bloed onderzoekt.

Het is vooral belangrijk om uw arts te informeren als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- andere geneesmiddelen die helpen uw bloeddruk te verlagen, zoals bètablokkers, diazoxide en ACE-remmers (zoals enalapril, captopril, lisinopril of ramipril);
- niet-steroïde ontstekingsremmende middelen (NSAID's) zoals ibuprofen, naproxen of diclofenac, celecoxib of etoricoxib (geneesmiddelen om pijn en ontsteking te verminderen).
- acetylsalicylzuur (aspirine); als u meer dan 3 gram per dag gebruikt (geneesmiddel om pijn en ontsteking te verminderen);
- kaliumsupplementen of zoutvervangers waar kalium in zit (geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen);
- calcium- of vitamine-D-supplementen;
- geneesmiddelen die uw cholesterol verlagen zoals colestipol of colestyramine;
- geneesmiddelen tegen diabetes (tabletten of insuline);
- geneesmiddelen om uw hartslag te regelen (antiarritmica) zoals digoxine en bètablokkers;
- geneesmiddelen die kunnen worden beïnvloed door de hoeveelheid kalium in uw bloed, zoals sommige middelen tegen psychose;
- heparine (een geneesmiddel om uw bloed te verdunnen);
- plaspillen (diuretica);
- laxeremiddelen;
- peniciline (een antibioticum);
- amfotericine (een middel om schimmelinfecties te behandelen);
- lithium (een middel tegen geestelijke gezondheidsproblemen);
- steroïden zoals prednisolon;
- hypofysehormoon (ACTH);
- geneesmiddelen tegen kanker;
- amantadine (een middel om de ziekte van Parkinson of ernstige virusinfecties te behandelen);
- barbituraten (een slaapmiddel dat ook wordt gebruikt om epilepsie te behandelen);
- carbenoxolon (een middel om ziekte van de slokdarm of mondzweren te behandelen);
- anticholinergische middelen, zoals atropine en biperideen;

- ciclosporine, een middel dat wordt gegeven bij orgaantransplantaties om afstoting tegen te gaan;
- andere geneesmiddelen die kunnen leiden tot een versterking van het bloeddrukverlagende effect, zoals baclofen (een spierverslappend middel), amifostine (gebruikt bij de behandeling van kanker) en enkele middelen psychose.

#### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

- U mag Atacand Plus innemen met of zonder voedsel.
- Als u alcohol drinkt, praat dan met uw arts voordat u Atacand Plus gebruikt. Sommige mensen die alcohol drinken terwijl ze Atacand Plus gebruiken, krijgen last van duizeligheid of een gevoel van flauwte.

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

U moet direct uw arts informeren als u denkt dat u zwanger bent (of zwanger zou kunnen worden). Normaal gesproken zal uw arts u adviseren om te stoppen met het gebruik van Atacand Plus voordat u zwanger wordt of zodra u weet dat u zwanger bent. Uw arts zal u een ander geneesmiddel voorschrijven in plaats van Atacand Plus. Atacand Plus wordt niet aanbevolen in het begin van de zwangerschap, en mag niet ingenomen worden indien u langer dan 3 maanden zwanger bent, aangezien het ernstige schade kan toebrengen aan uw baby bij gebruik na de derde zwangerschapsmaand .

##### Borstvoeding

Vraag uw arts om advies als u borstvoeding geeft, of als u wilt beginnen met het geven van borstvoeding. Het wordt afgeraden om Atacand Plus te gebruiken tijdens de periode dat u borstvoeding geeft. Uw arts kan een andere behandeling voorstellen als u borstvoeding wilt geven, vooral als u baby pas of te vroeg is geboren.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Sommige mensen voelen zich moe of duizelig als ze Atacand Plus gebruiken. Als dit bij u ook zo is, dan mag u geen auto of voertuig besturen of gereedschap of machines gebruiken.

#### **Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden**

In Atacand Plus zit lactose (een soort suiker). Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

### **3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?**

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Het is belangrijk dat u Atacand Plus elke dag blijft innemen.

De gebruikelijke dosering is één tablet per dag.

Slik de tablet door met een slok water.

Als u de tablet iedere dag op hetzelfde tijdstip inneemt, dan helpt dit bij het onthouden dat u de tablet moet innemen.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer Atacand Plus heeft ingenomen dan dat u eigenlijk had moeten innemen, vraag dan direct uw arts of apotheker om advies.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. U moet de volgende tablet innemen op het eerstvolgende (normale) tijdstip.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Als u stopt met het innemen van Atacand Plus, dan kan uw bloeddruk weer omhoog gaan. Stop daarom niet zomaar met het gebruik van Atacand Plus, maar vraag eerst uw arts om advies.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals elk geneesmiddel kan Atacand Plus bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Het is belangrijk dat u weet welke bijwerkingen dit kunnen zijn. Sommige bijwerkingen van

Atacand Plus worden veroorzaakt door candesartan cilexetil en andere worden veroorzaakt door hydrochloorthiazide.

**Stop met het gebruik van Atacand Plus en zoek direct medische hulp als u last heeft van één van de volgende allergische reacties:**

- problemen met ademen, met of zonder zwelling van gezicht, lippen, tong en/of keel;
- zwelling van gezicht, lippen, tong en/of keel waardoor u problemen heeft met slikken;
- hevige jeuk van uw huid (met bultjes).

Atacand Plus kan ertoe leiden dat u minder witte bloedcellen heeft. Uw weerstand tegen infecties kan daardoor minder worden. U kunt merken dat u moe bent of koorts of een infectie heeft. Als dit gebeurt, vertel dit dan aan uw dokter. Uw dokter kan soms uw bloed controleren om te zien of Atacand Plus invloed heeft op uw bloed (agranulocytose).

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

**Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten)**

- Veranderingen in uw bloedwaarden:
  - minder natrium in uw bloed. Als dit ernstig is, kunt u merken dat u zich zwak voelt, weinig energie heeft of spierkrampen heeft;
  - meer of minder kalium in uw bloed, in het bijzonder als u al problemen met uw nieren of last van hartfalen heeft. Als dit ernstig is, kunt merken dat u zich moe of zwak voelt, een onregelmatige hartslag heeft of tintelingen heeft;
  - meer cholesterol, suiker of urinezuur in uw bloed.
- Suiker in uw urine.
- Gevoel van duizeligheid/draaierigheid of zwakte.
- Hoofdpijn.
- Ontsteking van de luchtwegen.

**Soms (komt voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten)**

- Lage bloeddruk. Dit kan ervoor zorgen dat u last krijgt van duizeligheid of een gevoel van flauwte.
- Minder trek in eten, diarree, verstopping (obstipatie), last van uw maag.
- Huiduitslag, galbulten, uitslag door overgevoeligheid voor zonlicht.

**Zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 1000 patiënten)**

- Geelzucht (uw huid of oogwit krijgt een gele kleur). Als dit gebeurt, moet u dit meteen aan uw dokter vertellen.
- Andere werking van uw nieren, voornamelijk als u al problemen met uw nieren of last van hartfalen heeft.
- Moeite met slapen, depressie, rusteloosheid.
- Tintelingen of prikkelingen in uw armen of benen.
- Wazig zien gedurende een korte tijd.
- Ongewone hartslag.
- Moeite met ademen (zoals bij longontsteking en vocht in uw longen).
- Hoge temperatuur (koorts).
- Ontsteking van uw alvleesklier. Dit veroorzaakt matige tot ernstige buikpijn.
- Spierkrampen.
- Beschadiging van uw bloedvaten waardoor u rode of paarse puntjes in uw huid krijgt.
- Minder rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes in uw bloed. U kunt merken dat u moe bent, een infectie of koorts heeft of dat u gemakkelijk blauwe plekken krijgt.
- Ernstige huiduitslag die snel ontstaat, met blaarvorming of loslaten van uw huid en soms blaarvorming in uw mond.
- Verergering van bestaande op lupus erythematoses lijkende reacties, of optreden van ongewone huidreacties.
- .

**Zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten)**

- Zwelling van gezicht, lippen, tong en/of keel.
- Jeuk.
- Rugpijn, pijn in uw gewrichten en spieren.
- Andere werking van uw lever, waaronder ontsteking van uw lever (hepatitis). U kunt merken dat u moe bent, dat uw huid of oogwit geel worden en dat u griepachtige verschijnselen heeft.
- Hoesten.
- Misselijkheid.



Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

[nationaal te implementeren]

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Dit geneesmiddel vereist geen bijzondere bewaartemperatuur.
- Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, op de blisterverpakking of op de flacon, achter de afkorting EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

[nationaal te implementeren]

### Hoe ziet Atacand Plus eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

[nationaal te implementeren]

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:**

Naam van het geneesmiddel	Lidstaat
Atacand Plus	Oostenrijk, België, Cyprus, Tsjechische republiek, Estland, Duitsland, Griekenland, Finland, Hongarije, IJsland, Ierland, Luxemburg, Nederland, Noorwegen, Slowakije, Slovenië, Spanje, Zweden
Hytacand	Frankrijk, Portugal
Atacand Zid	Denemarken
Ratacand Plus	Italië

**Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

[nationaal te implementeren]