ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Candesarcomp 8 mg/12,5 mg Tabletten
Candesarcomp 16 mg/12,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Candesarcomp 8 mg/12,5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Candesarcomp 16 mg/12,5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Candesarcomp 8 mg/12,5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 117,3 mg Lactose-Monohydrat.

Candesarcomp 16 mg/12,5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 109,3 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Candesarcomp 8 mg/12,5 mg Tabletten
Weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite und der Prägung „CH/8“ auf derselben Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Candesarcomp 16 mg/12,5 mg Tabletten
Weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe und der Prägung „CH/16“ auf derselben Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der primären Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Candesartan Cilexetil- oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht optimal kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Candesarcomp ist eine Tablette einmal täglich.

Eine Dosistitration der jeweiligen Komponenten (Candesartan Cilexetil und Hydrochlorothiazid) wird empfohlen.

Wenn klinisch angezeigt, kann ein direkter Wechsel von der Monotherapie auf Candesarcomp erwogen werden. Eine Dosistitration von Candesartan Cilexetil wird beim Wechsel von der Hydrochlorothiazid-Monotherapie empfohlen.

Candesarcomp kann bei Patienten, deren Blutdruck mit einer Candesartan Cilexetil- oder einer Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht optimal kontrolliert werden kann, angewendet werden.

Innerhalb von vier Wochen nach Beginn der Behandlung ist der Großteil der blutdrucksenkenden Wirkung üblicherweise erreicht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Dosis erforderlich.

Patienten mit intravaskulärem Volumenmangel

Für Patienten mit einem Hypotonierisiko, wie z.B. Patienten mit Verdacht auf Volumenmangel, wird eine Dosistitration von Candesartan Cilexetil empfohlen (eine Anfangsdosis von 4 mg Candesartan Cilexetil kann bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche [KO]) wird eine Dosistitration empfohlen. Candesarcomp ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m² KO) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion wird eine Dosistitration empfohlen.

Candesarcomp ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Candesartan/Hydrochlorothiazid bei Kindern zwischen Geburt und 18 Jahren wurde nicht belegt. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Candesarcomp kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Bioverfügbarkeit von Candesartan wird durch Nahrung nicht beeinflusst.

Es gibt keine klinisch signifikante Wechselwirkung zwischen Hydrochlorothiazid und Nahrung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamid-abgeleitete Wirkstoffe. Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-abgeleiteter Wirkstoff.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m² KO).
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase.
- Therapieresistente Hypokaliämie und Hyperkalziämie.
- Gicht.

- Die gleichzeitige Anwendung von Candesarcomp mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, hat dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck zu erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sind bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Wie bei anderen Substanzen, die inhibierend auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, können bei empfindlichen Patienten, die mit Candesarcomp behandelt werden, Veränderungen der Nierenfunktion auftreten (siehe Abschnitt 4.3).

Nierentransplantation

Für die Anwendung von Candesartan/Hydrochlorothiazid bei Patienten, bei denen vor kurzem eine Nierentransplantation vorgenommen wurde, liegen begrenzte klinische Daten vor.

Nierenarterienstenose

Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, einschließlich Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs), können bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose bzw. Arterienstenose einer Einzelniere den Blut-Harnstoff und das Serum-Kreatinin erhöhen.

Intravaskulärer Volumenmangel

Bei Patienten mit intravaskulärem Volumen- und/oder Natriummangel kann eine symptomatische Hypotonie auftreten, wie dies auch für andere das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussende Substanzen beschrieben wird. Daher wird die Anwendung von Candesarcomp nicht empfohlen, solange dieser Zustand nicht korrigiert worden ist.

Anästhesie und Chirurgie

Aufgrund der Blockade des Renin-Angiotensin-Systems kann bei Patienten, die mit AIIRAs behandelt werden, unter Narkose und bei chirurgischen Eingriffen eine Hypotonie auftreten. Sehr selten kann die Hypotonie so stark sein, dass die intravenöse Gabe von Flüssigkeiten und/oder Vasopressoren gerechtfertigt ist.

Eingeschränkte Leberfunktion

Thiazide sind bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung mit Vorsicht anzuwenden, da schon geringfügige Änderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes ein hepatisches Koma auslösen können. Klinische Erfahrungen mit Candesartan/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen nicht vor.

Aorten- und Mitralklappenstenose (obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie)

Wie bei anderen Vasodilatoren ist besondere Vorsicht angezeigt bei Patienten, die unter hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie leiden.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf blutdrucksenkende Arzneimittel an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wirken. Deshalb wird die Anwendung von Candesarcomp bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Störung des Elektrolythaushaltes

Eine regelmäßige Bestimmung der Serum-Elektrolyte ist in geeigneten Abständen durchzuführen. Thiazide, Hydrochlorothiazid eingeschlossen, können ein Flüssigkeits- oder Elektrolytungleichgewicht verursachen (Hyperkalziämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie und hypochlorämische Alkalose).

Thiaziddiuretika können die renale Calcium-Ausscheidung vermindern und zeitweilig zu leicht erhöhten Serum-Calciumspiegeln führen.

Eine deutliche Hyperkalziämie kann ein Anzeichen einer versteckten Überfunktion der Nebenschilddrüse sein. Thiazide sind vor Durchführung von Tests zur Nebenschilddrüsenfunktion abzusetzen.

Hydrochlorothiazid erhöht dosisabhängig die renale Kaliumausscheidung, was zu einer Hypokaliämie führen kann. Diese Wirkung von Hydrochlorothiazid scheint in Kombination mit Candesartan Cilexetil weniger ausgeprägt zu sein. Das Risiko für eine Hypokaliämie kann bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit forcierter Diurese, bei Patienten mit unzureichender oraler Elektrolytaufnahme und bei Patienten, die gleichzeitig eine Behandlung mit Corticosteroiden oder adreno-corticotropem Hormon (ACTH) erhalten, erhöht sein.

Die Behandlung mit Candesartan Cilexetil kann eine Hyperkaliämie verursachen, insbesondere bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz und/oder einer eingeschränkten Nierenfunktion.

Die gleichzeitige Anwendung von Candesarcomp mit ACE-Hemmern, Aliskiren, kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Kalium-Spiegel erhöhen können (z.B. Heparin-Natrium, Cotrimoxazol auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol), kann zu einer Erhöhung des Serum-Kaliums führen. Soweit erforderlich, ist eine Kontrolle des Kaliums vorzunehmen.

Es hat sich gezeigt, dass Thiazide die renale Ausscheidung von Magnesium steigern, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann.

Metabolische und endokrine Wirkungen

Die Behandlung mit einem Thiaziddiuretikum kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika, einschließlich Insulin, kann erforderlich sein. Ein latenter Diabetes mellitus kann bei einer Thiazid-Therapie manifest werden. Erhöhungen der Cholesterin- und der Triglyzerid-Spiegel sind mit Thiaziddiuretika-Therapie in Verbindung gebracht worden. Bei den in Candesarcomp enthaltenen Dosen wurden nur minimale Wirkungen beobachtet.

Thiaziddiuretika erhöhen die Serumharnsäurekonzentration und können bei prädisponierten Patienten Gicht auslösen.

Photosensibilität

Es wurden Fälle von Photosensibilität während der Anwendung von Thiaziddiuretika beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Falls Photosensibilität auftritt, wird empfohlen, die Behandlung zu beenden. Falls die Wiederaufnahme der Behandlung erforderlich ist, wird empfohlen, diejenigen Bereiche, die der Sonne oder künstlicher UVA-Strahlung ausgesetzt werden, zu schützen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko für nicht-melanozytären Hautkrebs (NMSC) (Basalzellkarzinom [BCC] und Plattenepithelkarzinom [SCC]) mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von Hydrochlorothiazid könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die Hydrochlorothiazid einnehmen, sind über das NMSC-Risiko zu informieren, und es soll ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sind mögliche vorbeugende Maßnahmen zu empfehlen, um das Risiko für Hautkrebs zu minimieren; z.B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sind unverzüglich zu untersuchen, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, ist die Verwendung von Hydrochlorothiazid zu überdenken (siehe auch Abschnitt 4.8).

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom
Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Die Symptome sind Gesichtsfeldeinschränkung oder Augenschmerzen und treten innerhalb von Stunden oder Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes Winkelverschlussglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Primär ist das Arzneimittel so schnell wie möglich abzusetzen. Weitere medizinische oder chirurgische Therapien müssen möglicherweise rasch in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie können Risikofaktoren für die Entwicklung eines Winkelverschlussglaukoms darstellen.

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS soll Candesarcomp abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, (einschließlich Candesartan Cilexetil) behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, soll Candesartan Cilexetil abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

Allgemeines

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion überwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen (z.B. Patienten mit schwerer kongestiver Herzinsuffizienz oder renaler Grunderkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose), wurde die Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, einschließlich AIIRAs, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder selten akutem Nierenversagen in Verbindung gebracht. Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel kann ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder arteriosklerotischer zerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder einem Schlaganfall führen.

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Hydrochlorothiazid können bei Patienten mit oder ohne Allergie oder Bronchialasthma in der Anamnese auftreten, sind jedoch wahrscheinlicher bei Patienten mit entsprechender Vorgeschichte.

Unter der Therapie mit Thiazididiuretika wurde über eine Verschlimmerung oder ein Wiederauftreten eines systemischen Lupus erythematodes berichtet.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Candesarcomp kann durch andere Antihypertensiva verstärkt werden.

Schwangerschaft

Die Behandlung mit AIIRAs ist nicht während einer Schwangerschaft zu beginnen. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch hat eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere zu erfolgen, es sei denn, eine Fortsetzung der Behandlung mit AIIRAs ist zwingend erforderlich.

Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, falls erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Die Anwendung von Candesarcomp kann ein positives Resultat bei Doping-Tests verursachen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Substanzen, die in klinischen Pharmakokinetikstudien untersucht wurden, umfassen Warfarin, Digoxin, orale Kontrazeptiva (d.h. Ethinylestradiol/Levonorgestrel), Glibenclamid und Nifedipin. Es wurden keine klinisch relevanten, pharmakokinetischen Wechselwirkungen in diesen Studien festgestellt.

Der kaliumspiegelsenkende Effekt von Hydrochlorothiazid könnte erwartungsgemäß durch andere Arzneimittel, die ihrerseits einen Kaliumverlust und Hypokaliämie verursachen können (z.B. andere kaliuretische Diuretika, Laxanzien, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G-Natrium, Salicylsäurederivate, Steroide, ACTH), verstärkt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Candesarcomp und kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Serum-Kaliumspiegel erhöhen können (z.B. Heparin-Natrium, Trimethoprim/Sulfamethoxazol auch bekannt als Cotrimoxazol), kann zu Steigerungen des Serum-Kaliumspiegels führen. Eine Überwachung des Kaliums ist, soweit erforderlich, durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretikainduzierte Hypokaliämie und Hypomagnesiämie prädisponieren für die potentiell kardiotoxischen Wirkungen von Digitalisglykosiden und Antiarrhythmika. Eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kaliumspiegel wird empfohlen, wenn Candesarcomp zusammen mit derartigen Arzneimitteln angewendet wird und mit den folgenden Arzneimitteln, die *Torsades de Pointes* verursachen können:

- Klasse Ia Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse III Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- einige Antipsychotika (z.B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol)
- andere (z.B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Ketanserin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin i.v.)

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium mit ACE-Hemmern oder Hydrochlorothiazid ist über reversible Anstiege der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Eine ähnliche Wirkung ist ebenfalls bei AIIRAs berichtet worden. Die Anwendung von Candesartan und Hydrochlorothiazid mit Lithium wird nicht empfohlen. Wenn sich die Kombination als notwendig erweist, wird eine sorgfältige Überwachung des Serum-Lithiumspiegels empfohlen.

Bei gleichzeitiger Gabe von AIIIRAs mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSARs) (d.h. selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure [> 3 g/Tag] und nicht-selektiven NSARs), kann es zu einer Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen.

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von AIIIRAs und NSARs zu einem erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich möglichem akuten Nierenversagen, und zu einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels führen. Die Kombination ist, speziell bei älteren Patienten, mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten müssen ausreichend hydriert sein, und eine Überwachung der Nierenfunktion ist zu Beginn der Begleittherapie und in regelmäßigen Abständen danach in Betracht zu ziehen.

Die diuretische, natriuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Hydrochlorothiazid wird durch NSARs abgeschwächt.

Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird durch Colestipol oder Colestyramin vermindert.

Die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarin) kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

Thiaziddiuretika können die Serum-Calciumspiegel aufgrund einer verminderten Ausscheidung erhöhen. Wenn Calciumpräparate oder Vitamin D verschrieben werden müssen, sind die Calciumspiegel zu kontrollieren und die Dosierung entsprechend anzupassen.

Der hyperglykämische Effekt von Betablockern und Diazoxid kann durch Thiazide verstärkt werden.

Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von Diuretika vom Thiazid-Typ erhöhen, indem sie die gastrointestinale Motilität und die Magenentleerungsgeschwindigkeit herabsetzen.

Thiazide können das Risiko für Amantadin-vermittelte Nebenwirkungen erhöhen.

Thiazide können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Arzneistoffen (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat) herabsetzen und dadurch deren myelosuppressive Wirkung verstärken.

Eine orthostatische Hypotonie kann bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol, Barbituraten oder Anästhetika verstärkt werden.

Die Behandlung mit einem Thiaziddiuretikum kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika, einschließlich Insulin, kann erforderlich sein. Metformin ist aufgrund des Risikos für eine mögliche Lactatazidose, induziert durch ein mögliches funktionales Nierenversagen in Verbindung mit Hydrochlorothiazid, mit Vorsicht einzunehmen.

Hydrochlorothiazid kann zu einer verminderten arteriellen Reaktion auf blutdrucksteigernde Amine (z.B. Adrenalin) führen, jedoch nicht in dem Maße, dass eine blutdruckerhöhende Wirkung ausgeschlossen wird.

Hydrochlorothiazid kann das Risiko für eine akute Niereninsuffizienz erhöhen, insbesondere mit hohen Dosen jodierter Kontrastmittel.

Die gleichzeitige Behandlung mit Cyclosporin kann das Risiko für eine Hyperurikämie und gichtähnliche Komplikationen erhöhen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Baclofen, Amifostin, trizyklischen Antidepressiva oder Neuroleptika kann zu einer Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung führen und Hypotonie hervorrufen.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Angiotensin-II-Rezeptor Antagonisten (AIIRAs)

Die Anwendung von AIIRAs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs ist im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von AIIRAs vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken.

Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sind Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative blutdrucksenkende Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft umzustellen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, falls erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sind häufig wiederholt auf Hypotonie zu untersuchen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushaltes und Thrombozytopenien kommen.

Aufgrund des Risikos für ein verringertes Plasmavolumen und eine plazentare Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, ist Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie nicht anzuwenden.

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen ist Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, anzuwenden.

Stillzeit

Angiotensin-II-Rezeptor Antagonisten (AIIRAs)

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Candesartan/Hydrochlorothiazid in der Stillzeit vorliegen, wird die Anwendung von Candesartan nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird in geringen Mengen in die Muttermilch abgegeben. Thiazide in hohen Dosierungen, die eine intensive Diurese hervorrufen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Candesarcomp während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit während einer Behandlung mit Candesarcomp auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien mit Candesartan Cilexetil/Hydrochlorothiazid waren die Nebenwirkungen leicht und vorübergehend. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren ähnlich bei Candesartan Cilexetil/Hydrochlorothiazid (2,3-3,3 %) und bei Placebo (2,7-4,3 %).

In klinischen Studien mit Candesartan Cilexetil/Hydrochlorothiazid waren Nebenwirkungen auf diejenigen beschränkt, die zuvor über Candesartan Cilexetil und/oder Hydrochlorothiazid berichtet wurden.

Die nachstehende Tabelle zeigt Nebenwirkungen von Candesartan Cilexetil aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung. Bei einer zusammenfassenden Analyse von Daten aus klinischen Studien mit hypertensiven Patienten wurden Nebenwirkungen unter Candesartan Cilexetil definiert auf Basis der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen unter Candesartan Cilexetil, die mindestens 1 % höher war als die Häufigkeit, die unter Placebo beobachtet wurde.

Die Häufigkeiten, welche in den Tabellen des gesamten Abschnitts 4.8 angegeben werden, sind: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	häufig	Atemwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr selten	Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	sehr selten	Hyperkaliämie, Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Schwindel/Drehschwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr selten	Übelkeit, intestinales Angioödem
	nicht bekannt	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	sehr selten	erhöhte Leberenzymwerte, Leberfunktionsstörungen oder Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr selten	Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	sehr selten	Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	sehr selten	Einschränkung der Nierenfunktion, einschließlich Nierenversagen bei anfälligen Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

In nachfolgender Tabelle sind die Nebenwirkungen unter Hydrochlorothiazid-Monotherapie bei einer Dosierung von üblicherweise 25 mg oder höher aufgeführt:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	nicht bekannt	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	selten	Leukopenie, Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, Knochenmarksdepression, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	selten	anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig	Hyperglykämie, Hyperurikämie, Ungleichgewicht des Elektrolythaushaltes (einschließlich Hyponatriämie und Hypokaliämie)
Psychiatrische Erkrankungen	selten	Schlafstörungen, Depression, Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Benommenheit, Drehschwindel
	selten	Parästhesie
Augenerkrankungen	selten	vorübergehend unscharfes Sehen
	nicht bekannt	akute Myopie, akutes Engwinkelglaukom, Aderhauterguss
Herzerkrankungen	selten	kardiale Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	gelegentlich	orthostatische Hypotonie
	selten	nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	selten	Atemnot (einschließlich Pneumonie und Lungenödem)
	sehr selten	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gelegentlich	Anorexie, Appetitverlust, Magenreizung, Diarrhö, Obstipation
	selten	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	selten	Ikterus (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	gelegentlich	Ausschlag, Urtikaria, Photosensibilität
	selten	toxische epidermale Nekrolyse
	nicht bekannt	systemischer Lupus erythematoses, kutaner Lupus erythematoses

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	selten	Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	häufig	Glukosurie
	selten	Nierenfunktionsstörungen und interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Schwäche
	selten	Fieber
Untersuchungen	häufig	Anstieg von Cholesterol und Triglyzeriden
	selten	Anstieg von BUN und Serumkreatinin

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555-36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Aufgrund pharmakologischer Überlegungen ist es wahrscheinlich, dass eine Überdosierung von Candesartan Cilexetil sich hauptsächlich als symptomatische Hypotonie und als Schwindel manifestiert. In Einzelfallberichten zu Überdosierungen (von bis zu 672 mg Candesartan Cilexetil) verlief die Erholung der Patienten ohne Zwischenfälle.

Die Hauptmanifestation einer Überdosierung von Hydrochlorothiazid ist ein akuter Flüssigkeits- und Elektrolytverlust. Symptome wie Schwindel, Hypotonie, Durst, Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmien, Sedierung/Bewusstseinsstrübung und Muskelkrämpfe können ebenfalls beobachtet werden.

Maßnahmen

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Candesartan/Hydrochlorothiazid liegen keine spezifischen Informationen vor. Die folgenden Maßnahmen werden jedoch für den Fall einer Überdosierung vorgeschlagen.

Gegebenenfalls ist die Auslösung von Erbrechen oder eine Magenspülung in Erwägung zu ziehen. Eine eventuell auftretende symptomatische Hypotonie ist symptomatisch und unter Überwachung der Vitalzeichen zu behandeln. Der Patient ist in Rückenlage zu bringen und die Beine sind hoch zu lagern. Falls dies nicht ausreicht, ist das Plasmavolumen durch Infusion von physiologischer Kochsalzlösung zu vergrößern. Der Serumelektrolyt- und der Säurehaushalt sind zu kontrollieren und gegebenenfalls zu korrigieren. Falls die zuvor genannten Maßnahmen nicht ausreichen, können Sympathomimetika verabreicht werden.

Candesartan kann durch Hämodialyse nicht entfernt werden. Es ist nicht bekannt, in welchem Maße Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika
ATC-Code: C09DA06

Wirkmechanismus

Angiotensin II ist das primäre vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt eine Rolle in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen. Es hat darüber hinaus eine Bedeutung in der Pathogenese der Organhypertrophie und Endorganschädigung. Die hauptsächlichen physiologischen Wirkungen von Angiotensin II, wie z.B. Vasokonstriktion, Aldosteronstimulation, Regulation der Salz- und Wasserhomöostase und Stimulation des Zellwachstums, werden über den Rezeptorsubtyp 1 (AT₁) vermittelt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Candesartan Cilexetil ist ein Prodrug, das während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt durch Esterhydrolyse rasch in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt wird. Candesartan ist ein für den AT₁-Rezeptor selektiver AIIRA, der stark an den Rezeptor bindet und langsam von ihm dissoziiert. Candesartan hat keine agonistische Aktivität.

Candesartan beeinflusst nicht ACE oder andere Enzymsysteme, die normalerweise mit der Anwendung von ACE-Hemmern in Zusammenhang stehen. Da keine Effekte auf den Abbau von Kininen oder den Metabolismus anderer Substanzen, wie z.B. der Substanz P bestehen, sind AIIRAs wahrscheinlich nicht mit Husten verbunden. In kontrollierten klinischen Vergleichsstudien mit Candesartan Cilexetil und ACE-Hemmern war die Häufigkeit von Husten bei den Patienten, die Candesartan Cilexetil erhielten, geringer. Candesartan bindet weder an noch blockiert es andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, die bekannter Weise für die kardiovaskuläre Regulation von Bedeutung sind. Der Antagonismus des AT₁-Rezeptors führt zu einem dosisabhängigen Anstieg des Plasma-Renin-Spiegels, des Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegels und zu einer Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentration.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer randomisierten klinischen Studie wurden die Wirkungen der einmal täglichen Behandlung mit 8 bis 16 mg (durchschnittliche Dosis 12 mg) Candesartan Cilexetil auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität an 4.937 älteren Patienten (Alter 70-89 Jahre; 21 % 80 Jahre oder älter) mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie über einen Zeitraum von durchschnittlich 3,7 Jahren beobachtet (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Die Patienten erhielten Candesartan oder Placebo und zusätzlich nach Bedarf eine andere antihypertensive Behandlung. Der Blutdruck wurde in der Candesartangruppe von 166/90 auf 145/80 mmHg und in der Kontrollgruppe von 167/90 auf 149/82 mmHg reduziert. Für den primären Endpunkt „schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (kardiovaskuläre Mortalität, nicht letale Schlaganfälle und nicht letale Myokardinfarkte) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden. In der Candesartangruppe traten unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von 26,7/1.000 Patientenjahren auf, verglichen mit 30/1.000 Patientenjahren in der Kontrollgruppe (relatives Risiko 0,89; 95 % CI 0,75 bis 1,06; p = 0,19).

Hydrochlorothiazid hemmt die aktive Reabsorption von Natrium, hauptsächlich in den distalen Nierentubuli, und fördert die Ausscheidung von Natrium, Chlorid und Wasser. Die renale Exkretion von Kalium und Magnesium nimmt dosisabhängig zu, während Calcium in höherem Maße reabsorbiert wird. Hydrochlorothiazid vermindert das Plasmavolumen und die extrazelluläre Flüssigkeit und verringert das Herzzeitvolumen und senkt den Blutdruck. Bei der Langzeittherapie trägt der reduzierte periphere Widerstand zur Blutdrucksenkung bei.

Große klinische Studien haben gezeigt, dass eine Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität senkt.

Candesartan und Hydrochlorothiazid haben additive blutdrucksenkende Wirkungen.

Bei Patienten mit Hypertonie bewirkt Candesartan/Hydrochlorothiazid eine dosisabhängige, lang anhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks ohne reflektorische Zunahme der Herzfrequenz. Es gibt keinen Hinweis auf eine schwerwiegende oder überschießende First-dose-Hypotonie oder einen Rebound-Effekt nach Absetzen der Therapie. Nach Gabe einer Einzeldosis von Candesartan/Hydrochlorothiazid setzt die antihypertensive Wirkung in der Regel innerhalb von 2 Stunden ein. Bei kontinuierlicher Therapie wird die blutdrucksenkende Wirkung innerhalb von vier Wochen erreicht und bleibt bei einer Langzeittherapie erhalten. Candesartan/Hydrochlorothiazid einmal täglich bewirkt eine effektive und schonende Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit geringem Unterschied zwischen den maximalen und minimalen Effekten im Dosierungsintervall. In einer doppelblinden, randomisierten Studie verringerte Candesartan/Hydrochlorothiazid 16 mg/12,5 mg einmal täglich den Blutdruck signifikant stärker und kontrollierte signifikant mehr Patienten als die Kombination Losartan/Hydrochlorothiazid 50 mg/12,5 mg einmal täglich.

In doppelblinden, randomisierten Studien war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, insbesondere Reizhusten, unter der Behandlung mit Candesartan/Hydrochlorothiazid geringer als unter der Behandlung mit einer Kombination aus ACE-Hemmern und Hydrochlorothiazid.

In zwei klinischen Studien (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, parallele Gruppen) mit 275 und 1.524 randomisierten Patienten führten die Candesartan Cilexetil/Hydrochlorothiazid-Kombinationen 32 mg/12,5 mg und 32 mg/25 mg zu Senkungen des Blutdrucks von 22/15 mmHg bzw. 21/14 mmHg und waren signifikant effektiver als die jeweiligen Monokomponenten.

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie mit parallelen Gruppen mit 1.975 randomisierten Patienten, die durch 32 mg Candesartan Cilexetil einmal täglich nicht optimal kontrolliert waren, bewirkte die Zugabe von 12,5 mg oder 25 mg Hydrochlorothiazid zusätzliche Senkungen des Blutdrucks. Die Candesartan Cilexetil/Hydrochlorothiazid-Kombination 32 mg/25 mg war signifikant effektiver als die Kombination mit 32 mg/12,5 mg und die gesamten durchschnittlichen Blutdrucksenkungen betragen 16/10 mmHg bzw. 13/9 mmHg.

Candesartan Cilexetil/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten unabhängig von Alter und Geschlecht ähnlich wirksam.

Derzeit gibt es keine Daten zur Anwendung von Candesartan Cilexetil/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit Nierenerkrankungen/Nephropathie, verminderter linksventrikulärer Funktion/kongestiver Herzinsuffizienz und nach Myokardinfarkt.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [the Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sollen ACE-Hemmer und

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos für unerwünschte Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe Hydrochlorothiazid -Dosierung (≥ 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die gleichzeitige Gabe von Candesartan Cilexetil und Hydrochlorothiazid hat keine klinisch signifikanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik des jeweils anderen Arzneimittels.

Resorption und Verteilung

Candesartan Cilexetil

Nach oraler Gabe wird Candesartan Cilexetil in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Candesartan beträgt nach oraler Gabe einer Candesartan Cilexetil-Lösung etwa 40 %. Die relative Bioverfügbarkeit der Tabletten-Formulierung von Candesartan Cilexetil verglichen mit der gleichen oralen Lösung beträgt ca. 34 % mit sehr geringer Variabilität. Die mittlere Serumhöchstkonzentration (C_{max}) wird 3-4 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht. Die Candesartan-Serumkonzentrationen steigen innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereichs mit steigenden Dosen linear an.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Candesartan wurden nicht festgestellt. Die Fläche unter der Serumkonzentration/Zeit-Kurve (AUC) von Candesartan wird durch Nahrung nicht signifikant beeinflusst.

Candesartan wird in hohem Maße an Plasmaproteine (> 99 %) gebunden. Das apparente Verteilungsvolumen von Candesartan beträgt 0,1 l/kg.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von ca. 70 %. Die gleichzeitige Einnahme von Nahrungsmitteln erhöht die Resorption um ca. 15 %. Die Bioverfügbarkeit kann sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz und ausgeprägten Ödemen verringern.

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt ca. 60 %. Das apparente Verteilungsvolumen beträgt ca. 0,8 l/kg.

Biotransformation und Elimination

Candesartan Cilexetil

Candesartan wird hauptsächlich unverändert über Urin und Galle und nur in einem geringfügigen Umfang durch den Leber-Metabolismus (CYP2C9) ausgeschieden. Vorhandene Interaktionsstudien zeigen keine Wirkungen auf CYP2C9 und CYP3A4. Basierend auf *in vitro*-Daten würden *in vivo* keine Wechselwirkungen mit Arzneimitteln erwartet werden, deren Metabolismus von den Cytochrom-P450-Isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, Cyp2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4 abhängig ist. Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Candesartan beträgt ca. 9 Stunden. Nach Mehrfachgabe kommt es nicht zu einer Akkumulation.

Die Halbwertszeit von Candesartan (ungefähr 9 Stunden) bleibt nach Verabreichung von Candesartan Cilexetil in Kombination mit Hydrochlorothiazid unverändert. Nach wiederholter Gabe der Kombination kommt es, verglichen mit der Monotherapie, zu keiner zusätzlichen Akkumulation von Candesartan.

Die Gesamt-Plasmaclearance von Candesartan beträgt ca. 0,37 ml/min/kg mit einer renalen Clearance von etwa 0,19 ml/min/kg. Die renale Ausscheidung von Candesartan erfolgt sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch aktive tubuläre Sekretion. Nach einer oralen Dosis von ^{14}C -markiertem Candesartan Cilexetil werden ungefähr 26 % der Dosis als Candesartan und 7 % als inaktiver Metabolit mit dem Urin ausgeschieden, während ungefähr 56 % der Dosis als Candesartan und 10 % als inaktiver Metabolit in den Faeces wiedergefunden werden.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert und fast vollständig als unveränderter Wirkstoff durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit von Hydrochlorothiazid beträgt ca. 8 Stunden. Ca. 70 % einer oralen Dosis werden innerhalb von 48 Stunden über den Urin eliminiert. Die Halbwertszeit von Hydrochlorothiazid (ungefähr 8 Stunden) bleibt nach der Verabreichung von Hydrochlorothiazid in Kombination mit Candesartan Cilexetil unverändert. Nach wiederholter Gabe der Kombination kommt es, verglichen mit der Monotherapie, zu keiner zusätzlichen Akkumulation von Hydrochlorothiazid.

Pharmakokinetik bei speziellen Populationen

Candesartan Cilexetil

Bei älteren Menschen (über 65 Jahre) sind $C_{\max}$ und AUC von Candesartan jeweils um ca. 50 % bzw. 80 % im Vergleich zu jüngeren erhöht. Das Ansprechen des Blutdrucks und die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen sind jedoch nach Verabreichung der Dosis von Candesartan/Hydrochlorothiazid bei jungen und älteren Patienten ähnlich (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion stiegen $C_{\max}$ und AUC von Candesartan bei wiederholter Dosierung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um ca. 50 % bzw. 70 % an, die terminale $t_{1/2}$ blieb jedoch unverändert. Die entsprechenden Veränderungen bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion betragen ca. 50 % bzw. 110 %. Die terminale Halbwertszeit von Candesartan war bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ungefähr verdoppelt.

Die Pharmakokinetik bei Dialyse-Patienten war ähnlich der von Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion.

In zwei Studien, die beide Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion einschlossen, gab es eine Zunahme der mittleren AUC von Candesartan von ca. 20 % in der einen Studie und 80 % in der anderen Studie (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

Hydrochlorothiazid

Die terminale Halbwertszeit von Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Vergleich zu den Einzelbestandteilen gab es keine qualitativ neuen toxikologischen Erkenntnisse für das Kombinationspräparat. In präklinischen Sicherheitsstudien hatte Candesartan selbst in hohen Dosen bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen Wirkungen auf die Nieren und auf die Parameter der roten Blutkörperchen. Candesartan führte zu einem Rückgang der Parameter der roten Blutkörperchen (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Effekte auf die Nieren (wie z.B. Regeneration, Dilatation und Basophilie der Tubuli; erhöhte Plasmakonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin) wurden durch Candesartan hervorgerufen, was eine Folge der hypotensiven Wirkung sein könnte, welche zu Veränderungen der Nierendurchblutung führt. Die Zugabe von Hydrochlorothiazid erhöht die Nephrotoxizität von Candesartan. Darüber hinaus führte Candesartan zu Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen. Man nimmt an, dass diese Veränderungen durch die pharmakologische Aktivität von Candesartan verursacht werden und von geringer klinischer Relevanz sind. In der späten Trächtigkeit ist eine Fetotoxizität von Candesartan beobachtet worden. Die zusätzliche Gabe von Hydrochlorothiazid wirkte sich nicht signifikant auf das Ergebnis von Studien zur fetalen Entwicklung bei Ratten, Mäusen oder Kaninchen aus (siehe Abschnitt 4.6).

Candesartan und Hydrochlorothiazid zeigen beide in sehr hohen Konzentrationen/Dosen genotoxische Aktivität. Daten aus *in vitro* und *in vivo*-Genotoxizitätstests zeigen, dass Candesartan und Hydrochlorothiazid unter klinischer Anwendung wahrscheinlich keine mutagene oder klastogene Wirkung haben.

Es gab keinen Hinweis darauf, dass eine der beiden Substanzen kanzerogen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Lactose-Monohydrat
Triethylcitrat
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose Natrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium Blisterpackung

Packungsgrößen: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 und 90 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
8054 Graz, Österreich
E-Mail: genericon@genericon.at

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Candesarcomp 8 mg/12,5 mg Tabletten: 1-30256
Candesarcomp 16 mg/12,5 mg Tabletten: 1-30257

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 19.04.2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.06.2015

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.