

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CandAm 8 mg/5 mg Hartkapseln  
CandAm 8 mg/10 mg Hartkapseln  
CandAm 16 mg/5 mg Hartkapseln  
CandAm 16 mg/10 mg Hartkapseln

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*CandAm 8 mg/5 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat).

*CandAm 8 mg/10 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg Amlodipinbesilat).

*CandAm 16 mg/5 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat).

*CandAm 16 mg/10 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg Amlodipinbesilat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

*CandAm 8 mg/5 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 101,95 mg Lactose-Monohydrat.

*CandAm 8 mg/10 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 211,90 mg Lactose-Monohydrat.

*CandAm 16 mg/5 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat.

*CandAm 16 mg/10 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

*CandAm 8 mg/5 mg Hartkapseln*

Hartgelatinekapseln der Größe Nr. 3.

Kapselkappe: undurchsichtig dunkelgelb

Kapselunterteil: undurchsichtig weiß

Inhalt der Kapseln: weißes bis cremefarbenes Granulat

*CandAm 8 mg/10 mg Hartkapseln*

Hartgelatinekapseln der Größe Nr. 1.

Kapselkappe: undurchsichtig gelb mit schwarzem Aufdruck „AML 10“  
Kapselunterteil: undurchsichtig weiß mit schwarzem Aufdruck „CAN 8“  
Inhalt der Kapseln: weißes bis cremefarbenes Granulat

*CandAm 16 mg/5 mg Hartkapseln*

Hartgelatinekapseln der Größe Nr. 1.

Kapselkappe: undurchsichtig hellgelb mit schwarzem Aufdruck „AML 5“

Kapselunterteil: undurchsichtig weiß mit schwarzem Aufdruck „CAN 16“

Inhalt der Kapseln: weißes bis cremefarbenes Granulat

*CandAm 16 mg/10 mg Hartkapseln*

Hartgelatinekapseln der Größe Nr. 1.

Kapselkappe: undurchsichtig weiß

Kapselunterteil: undurchsichtig weiß

Inhalt der Kapseln: weißes bis cremefarbenes Granulat

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

CandAm ist angezeigt als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie, deren Blutdruck bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Candesartan und Amlodipin in gleicher Dosierung ausreichend kontrolliert wird.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Die empfohlene Dosierung von CandAm beträgt eine Hartkapsel täglich.

Patienten haben jene Stärke des Kombinationspräparates zu verwenden, die ihrer vorangegangenen Behandlung mit Candesartan und Amlodipin als Einzelpräparate entspricht.

Das Kombinationspräparat eignet sich nicht zur Initialtherapie.

Falls eine Dosisanpassung erforderlich ist, hat die Titration mit den Einzelkomponenten zu erfolgen.

Die maximale Tagesdosis von Amlodipin beträgt 10 mg und die maximale Tagesdosis von Candesartan Cilexetil 32 mg.

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Dosiserhöhungen ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Für hochbetagte Patienten ist nur wenig Information verfügbar.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mittelschwerer Niereninsuffizienz wird eine Überwachung des Kaliumspiegels und des Kreatinins empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, Niereninsuffizienz im Endstadium ( $Cl_{\text{Kreatinin}} < 15 \text{ ml/min}$ ) oder bei Hämodialyse liegen begrenzte Erfahrungen vor. Vorsicht ist angeraten. Zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz und den Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel besteht keine Korrelation, sodass die üblichen Dosierungen empfohlen werden. Amlodipin und Candesartan Cilexetil sind nicht dialysierbar.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

CandAm ist mit Vorsicht bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz anzuwenden. CandAm ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz und/oder Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CandAm bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

CandAm kann zusammen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Es wird empfohlen CandAm gemeinsam mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Obstruktion der Gallengänge und schwere Leberinsuffizienz
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock)
- schwere Hypotonie
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hochgradige Aortenstenose)
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt
- Die gleichzeitige Anwendung von CandAm mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Candesartan

##### *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 sollen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Wie bei anderen Wirkstoffen, die das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem hemmen, können bei anfälligen Patienten, die mit Candesartan behandelt werden, Veränderungen der Nierenfunktion erwartet werden.

Wenn Candesartan bei hypertensiven Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalium- und Kreatininspiegel empfohlen.

Bei Patienten mit sehr schwerer Niereninsuffizienz oder Niereninsuffizienz im Endstadium ( $Cl_{\text{Kreatinin}} < 15 \text{ ml/min}$ ) liegen begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten ist Candesartan unter gründlicher Überwachung des Blutdrucks sorgfältig zu titrieren.

Die Beurteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz hat speziell bei älteren Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion regelmäßige Bewertungen der Nierenfunktion zu beinhalten. Während der Dositration von Candesartan wird die Überwachung des Serum-Kreatinin- und Kaliumspiegels empfohlen. Klinische Untersuchungen bei Herzinsuffizienz haben keine Patienten mit Serum-Kreatinin  $> 265 \mu\text{mol/l}$  ( $> 3 \text{ mg/dl}$ ) eingeschlossen.

### *Gleichzeitige Therapie mit einem ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz*

Bei Anwendung von Candesartan in Kombination mit einem ACE-Hemmer kann sich das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere Hypotonie, Hyperkaliämie und Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens), erhöhen. Eine Dreifachkombination aus einem ACE-Hemmer, einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten und Candesartan wird ebenfalls nicht empfohlen. Solche Kombinationen sind nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck anzuwenden. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

### *Hämodialyse*

Während der Dialyse kann der Blutdruck besonders sensibel auf eine AT1-Rezeptor Blockade aufgrund eines reduzierten Plasmavolumens und der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems reagieren. Deshalb ist bei Dialysepatienten Candesartan unter gründlicher Überwachung des Blutdrucks sorgfältig zu titrieren.

### *Nierenarterienstenose*

Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) beeinflussen, einschließlich Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs), können bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere zu einem Anstieg des Blutharnstoffs und der Serum-Kreatinin-Konzentration führen.

### *Nierentransplantation*

Zur Anwendung von Candesartan bei Patienten, bei denen vor kurzem eine Nierentransplantation vorgenommen wurde, liegen keine Erfahrungen vor.

### *Hypotonie*

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann unter der Behandlung mit Candesartan eine Hypotonie auftreten. Dies kann auch bei Hypertonie-Patienten mit intravasculärem Volumenmangel vorkommen, z.B. bei jenen, die hoch dosierte Diuretika erhalten. Die Therapie ist vorsichtig zu beginnen und eine Korrektur des Volumenmangels anzustreben.

### *Anästhesie und Chirurgie*

Aufgrund einer Blockade des Renin-Angiotensin-Systems kann bei mit Angiotensin-II-Antagonisten behandelten Patienten unter Narkose und bei chirurgischen Eingriffen Hypotonie auftreten. In sehr seltenen Fällen kann die Hypotonie so schwerwiegend sein, dass es die intravenöse Gabe von Flüssigkeit und/oder Vasopressoren rechtfertigen kann.

### *Aorten- und Mitralklappenstenose (obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie)*

Wie bei anderen Vasodilatoren ist besondere Vorsicht angezeigt bei Patienten, die an 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 RAAS wirken. Bei diesen Patienten wird daher die Anwendung von Candesartan nicht empfohlen.

### *Hyperkaliämie*

Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel erhöhen können (z.B. Heparin, Co-trimoxazol auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol), kann zu einer Erhöhung des Serumkaliums bei hypertensiven Patienten führen. Soweit erforderlich, ist eine Kontrolle des Kaliums vorzunehmen.

Bei Herzinsuffizienzpatienten, die mit Candesartan behandelt werden, kann Hyperkaliämie auftreten. Eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums wird empfohlen. Die Kombination eines ACE-Hemmers, eines kaliumsparenden Diuretikums (z.B. Spironolacton) und Candesartan wird nicht empfohlen und ist nur nach sorgfältiger Beurteilung des möglichen Nutzens und der möglichen Risiken in Erwägung zu ziehen.

#### *Intestinales Angioödem*

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, (einschließlich Candesartan) behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödeme 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 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 RAAS abhängt (z.B. Patienten mit schwerer kongestiver Herzinsuffizienz oder zugrundeliegender Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose), wurde die Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Hyperazotämie, Oligurie oder selten akute Niereninsuffizienz assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei jedem blutdrucksenkenden Mittel kann ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder einem Schlaganfall führen.

#### *Schwangerschaft*

Die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist nicht während einer Schwangerschaft zu beginnen. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten nicht als unumgänglich angesehen wird, sind Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen auf alternative antihypertensive Behandlungen umzustellen, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzen.

Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sofort abzusetzen und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter sollte regelmäßig die Möglichkeit einer bestehenden Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Entsprechende Informationen sollten zur Verfügung gestellt werden und / oder Maßnahmen sollten ergriffen werden um das Risiko einer Exposition während der Schwangerschaft zu verhindern (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

#### Amlodipin

##### *Hypertensive Krise*

Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten nicht bestätigt werden.

##### *Herzinsuffizienz*

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte über Lungenödeme (siehe Abschnitt 5.1). Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sind bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher. Dosierungsempfehlungen bestehen nicht. Daher ist CandAm bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden. CandAm ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten hat eine Dosiserhöhung mit Vorsicht zu erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Amlodipin kann bei diesen Patienten in üblichen Dosierungen angewendet werden. Zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz und den Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel besteht keine Korrelation. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

### Besondere Warnhinweise bezüglich der sonstigen Bestandteile.

CandAm enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wechselwirkungen im Zusammenhang mit der Kombination

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt.

### Bei gleichzeitiger Anwendung zu berücksichtigen

#### *Andere antihypertensive Arzneimittel*

Der blutdrucksenkende Effekt von CandAm kann durch die gleichzeitige Anwendung anderer antihypertensiver Arzneimittel verstärkt werden.

#### *Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potenzial*

Basierend auf ihren pharmakologischen Eigenschaften ist davon auszugehen, dass die folgenden Arzneimittel wie z.B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva den blutdrucksenkenden Effekt aller Antihypertensiva einschließlich CandAm verstärken können. Weiters kann eine orthostatische Hypotension durch Alkohol verstärkt werden.

#### *Kortikosteroide (systemische Anwendung)*

Reduktion des antihypertensiven Effekts.

### Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Candesartan

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

### *Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel oder andere Arzneimittel (z.B. Heparin), die den Kaliumspiegel erhöhen können*

Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln (z.B. Heparin), können den Kaliumspiegel erhöhen. Eine Überwachung des Kaliums ist, soweit erforderlich, durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4).

### *Lithium*

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

### *NSARs*

Wenn AIIRAs gleichzeitig mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSARs) (d.h. selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nichtselektiven NSARs) verabreicht werden, kann es zu einer Abschwächung der antihypertensiven Wirkung kommen.

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von AIIRAs und NSARs zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion führen, einschließlich möglichem akuten Nierenversagen, und zu einem Anstieg des Serum-Kaliums, besonders bei Patienten mit bereits

bestehender schlechter Nierenfunktion. Die Kombination ist, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht zu verabreichen. Die Patienten sind ausreichend zu hydrieren, und eine Überwachung der Nierenfunktion ist nach Beginn der Begleittherapie und in regelmäßigen Abständen danach in Betracht zu ziehen.

#### *Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems*

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) assoziiert ist (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

#### *Kinder und Jugendliche*

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Amlodipin

##### *Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin*

#### *CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z.B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition und damit zu einem erhöhten Risiko von Hypotonie führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei älteren Patienten ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung erforderlich sein.

#### *CYP3A4-Induktoren*

Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

Die Einnahme von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

#### *Dantrolen (Infusion)*

Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

#### *Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel*

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die Blutdrucksenkung anderer Arzneimittel mit antihypertensiver Wirkung.

#### *Tacrolimus*

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Amlodipin besteht ein Risiko für erhöhte Blutspiegel von Tacrolimus. Um eine durch Tacrolimus bedingte Toxizität zu vermeiden, ist bei der Anwendung von Amlodipin bei mit Tacrolimus behandelten Patienten eine Überwachung der Blutspiegel von Tacrolimus und bei Bedarf eine Dosisanpassung von Tacrolimus erforderlich.

#### *Inhibitoren von mTOR (mechanistic Target of Rapamycin)*

mTOR-Inhibitoren, wie Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus sind CYP3A-Substrate. Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor.

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit mTOR-Inhibitoren kann zu einer Erhöhung der Belastung mit mTOR-Inhibitoren führen.

#### *Ciclosporin*

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Ciclosporin und Amlodipin an gesunden Freiwilligen oder anderen Populationen, mit Ausnahme von Patienten mit Nierentransplantationen, durchgeführt, wobei unterschiedliche Erhöhungen der Talkonzentrationen (im Durchschnitt 0 % - 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantationen, die mit Amlodipin behandelt werden, ist eine Überwachung der Ciclosporinspiegel in Erwägung zu ziehen und nötigenfalls sind Dosisreduktionen des Cyclosporins vorzunehmen.

#### *Simvastatin*

Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77 %igen Erhöhung der Simvastatin-Exposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

CandAm wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen, da keine Daten zur Verfügung stehen und das Sicherheitsprofil für sowohl Amlodipin als auch für Candesartan nicht erhoben wurde.

CandAm ist wegen des Candesartan-Gehalts im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert.

#### *Candesartan*

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

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von AIIRAs während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Obwohl keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von AIIRAs vorliegen, 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 antihypertensive Therapie mit bekanntem Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft umzustellen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) induziert (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 wiederholt auf Hypotonie zu untersuchen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### *Amlodipin*

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden.

In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

#### Stillzeit

##### *Candesartan*

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Candesartan in der Stillzeit vorliegen, wird CandAm nicht empfohlen und alternative antihypertensive Therapien mit besser bekannten Sicherheitsprofilen in der Stillzeit sind vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

##### *Amlodipin*

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat. Bei der Entscheidung, entweder weiter zu stillen/abzustillen oder die Behandlung mit Amlodipin fortzusetzen/abzusetzen, sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Amlodipin für die Mutter zu berücksichtigen.

#### Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Candesartan/Amlodipin durchgeführt.

##### *Amlodipin*

Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

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

CandAm hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erschöpfung können gelegentlich bei mit Antihypertensiva behandelten Patienten auftreten. Dies kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen. Vorsicht ist vor allem zu Beginn der Behandlung geboten.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Kombinationspräparat mit fixer Dosierung

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt. Die Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen werden weiter unten beschrieben.

Die Nebenwirkungen, die bereits für eine der beiden Einzelsubstanzen (Candesartan oder Amlodipin) berichtet wurden, können auch mögliche Nebenwirkungen von CandAm sein, selbst wenn sie in klinischen Studien oder nach Markteinführung nicht beobachtet wurden.

##### Candesartan

###### *Behandlung einer Hypertonie*

In kontrollierten klinischen Studien waren die Nebenwirkungen leicht und vorübergehend. Die Gesamtinzidenz der unerwünschten Ereignisse zeigte keinen Zusammenhang mit der Dosis oder dem Lebensalter. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren unter Candesartan Cilxetil (3,1 %) und Placebo (3,2 %) ähnlich.

Bei einer zusammenfassenden Analyse von Daten aus klinischen Studien bei 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 berichtet wurde. Gemäß dieser Definition waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Schwindel/Drehschwindel, Kopfschmerzen und Atemwegsinfektionen.

Die unten stehende Tabelle zeigt Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung.

Die Häufigkeitsangaben, welche in den Tabellen des gesamten Abschnitts 4.8 verwendet werden, sind wie folgt: 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).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	häufig	Atemwegsinfektionen
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 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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	sehr selten	Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	sehr selten	Niereninsuffizienz, einschließlich Nierenversagen bei anfälligen Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

#### *Laborwerte*

Wie bei anderen Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zeigte sich ein geringfügiges Absinken des Hämoglobins. Bei Patienten, die Candesartan erhalten, ist üblicherweise keine routinemäßige Überwachung der Laborwerte erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird jedoch eine regelmäßige Überwachung der Serum-Kalium- und Serum-Kreatinin-Spiegel empfohlen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit von Candesartan Cilexetil wurde in 255 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis  $< 18$  Jahren, in einer 4-wöchigen klinischen Wirksamkeitsstudie und einer 1-jährigen Open-Label-Studie untersucht. In beinahe allen unterschiedlichen Systemorganklassen lag die Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Kindern im Bereich häufig/gelegentlich. Während die Art und der

Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich wie bei Erwachsenen sind (siehe obige Tabelle), so ist die Häufigkeit aller Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen höher, vor allem: Kopfschmerzen, Schwindel, Infektionen der oberen Atemwege, Halsschmerzen sind „sehr häufig“ (d.h.  $\geq 1/10$ ) bei Kindern und „häufig“ ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) bei Erwachsenen.

- Husten ist „sehr häufig“ (d.h.  $\geq 1/10$ ) bei Kindern und „sehr selten“ ( $< 1/10.000$ ) bei Erwachsenen.
- Ausschlag ist „häufig“ ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) bei Kindern und „sehr selten“ ( $< 1/10.000$ ) bei Erwachsenen.
- Hyperkaliämie, Hyponatriämie und Leberfunktionsstörungen sind „gelegentlich“ bei Kindern ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) und „sehr selten“ ( $< 1/10.000$ ) bei Erwachsenen.
- Sinusarrhythmien, Entzündungen im Nasen-Rachenraum und Fieber sind „häufig“ (d.h.  $> 1/100$  bis  $< 1/10$ ) und Schmerzen im Mund- und Rachenraum sind „sehr häufig“ (d.h.  $\geq 1/10$ ) bei Kindern, wurden aber bei Erwachsenen nicht berichtet. Dies sind jedoch vorübergehende und weitverbreitete Krankheiten bei Kindern.

Insgesamt weicht das Sicherheitsprofil für Candesartan Cilexetil bei Kindern und Jugendlichen nicht signifikant vom Sicherheitsprofil bei Erwachsenen ab.

#### Behandlung einer Herzinsuffizienz

Das Nebenwirkungsprofil von Candesartan bei Herzinsuffizienzpatienten entsprach der Pharmakologie von Candesartan und dem Gesundheitszustand der Patienten. Im klinischen CHARM-Programm, das Candesartan in Dosen bis zu 32 mg (n=3.803) mit Placebo (n=3.796) verglichen hat, haben 21,0 % der Candesartan Cilexetil Gruppe und 16,1 % der Placebogruppe die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hyperkaliämie, Hypotonie und Einschränkung der Nierenfunktion. Diese Ereignisse traten häufiger bei Patienten über 70 Jahre, Diabetikern oder Personen, die andere Arzneimittel erhielten, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron- System beeinflussen, insbesondere ACE-Hemmer und/oder Spironolacton, auf.

Die folgende Tabelle zeigt Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr selten	Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig	Hyperkaliämie
	sehr selten	Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	sehr selten	Schwindel, Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	häufig	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und 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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	sehr selten	Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	häufig	Nierenfunktionsstörung einschließlich Nierenversagen bei anfälligen Patienten

*Laborwerte*

Hyperkaliämie und Einschränkung der Nierenfunktion sind bei Patienten, die mit Candesartan im Anwendungsgebiet Herzinsuffizienz behandelt werden, häufig. Eine regelmäßige Überwachung des Serumkreatinins und Serumkaliums wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

### Amlodipin

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen der Behandlung sind Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, Flush, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellungen, Ödeme und Müdigkeit.

### Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Amlodipin mit diesen Häufigkeiten beobachtet und berichtet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere aufgeführt.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr selten	Leukozytopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	sehr selten	allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	sehr selten	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	gelegentlich	Depression Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Schlaflosigkeit, Verwirrung
	selten	
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung)
	gelegentlich	Tremor, Geschmacksstörungen, Synkope, Hypästhesien, Parästhesien
	sehr selten	erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie
	nicht bekannt	Extrapyramidale Störungen
Augenerkrankungen	häufig	Sehstörungen (einschließlich Diplopie)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	häufig	Palpitationen
	gelegentlich	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern)
	sehr selten	Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	häufig	Flush
	gelegentlich	Hypotonie
	sehr selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	Dyspnoe
	gelegentlich	Husten, Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)
	gelegentlich	Erbrechen, Mundtrockenheit
	sehr selten	Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen	sehr selten	Hepatitis, Ikterus, Anstieg hepatischer Enzyme*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	gelegentlich	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria
	sehr selten	Angioödem, Erythema exsudativum multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit
	Nicht bekannt	Toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	häufig	Knöchelschwellungen, Muskelkrämpfe
	gelegentlich	Arthralgien, Myalgien, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	gelegentlich	Miktionsstörungen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	gelegentlich	Impotenz, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Ödeme
	häufig	Müdigkeit, Asthenie
	gelegentlich	Thoraxschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein
Untersuchungen	gelegentlich	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

\* meistens im Zusammenhang mit Cholestase

#### 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**

Die Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen bei Menschen sind begrenzt.

### Symptome

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine schwerwiegende Überdosierung von Amlodipin zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu Reflextachykardie führen kann. Über ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu einer tödlichen Schockreaktion wurde berichtet.

Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24-48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebungsmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

Aufgrund der pharmakologischen Überlegungen ist es wahrscheinlich, dass eine Überdosierung von Candesartan 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.

### Maßnahmen

Falls eine symptomatische Hypotonie auftritt, ist eine symptomatische Behandlung einzuleiten und die Vitalzeichen sind zu überwachen. Der Patient ist in Rückenlage mit hochgelagerten Beinen zu bringen. Falls dies nicht ausreicht, ist durch Infusion, z.B. von physiologischer Kochsalzlösung, das Plasmavolumen zu vergrößern. Falls die genannten Maßnahmen nicht ausreichen, können Sympathomimetika verabreicht werden.

Candesartan wird durch Hämodialyse nicht entfernt.

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten sowie Kontrolle des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor hilfreich sein, sofern dessen Anwendung nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorptionsrate von Amlodipin verringert wird.

Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht Erfolg versprechend.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker  
ATC-Code: C09DB07

CandAm vereint zwei antihypertensiv wirksame Komponenten mit sich ergänzenden Wirkmechanismen zur Kontrolle des Blutdrucks bei Patienten mit essentieller Hypertonie: Candesartan Cilexetil, ein Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist, und Amlodipin, ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ.

Die Kombination dieser beiden Substanzen hat einen additiven antihypertensiven Effekt und bewirkt eine stärkere Blutdrucksenkung als jede der beiden Komponenten alleine.

### Candesartan Cilexetil

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

### Pharmakodynamische Wirkungen

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

Candesartan hemmt nicht das ACE, welches das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt und Bradykinin abbaut. Es hat keine Wirkung auf ACE und keine Potenzierung von Bradykinin oder Substanz P. In kontrollierten klinischen Vergleichsstudien mit Candesartan und ACE-Hemmern war die Inzidenz von Husten bei den Patienten, die Candesartan Cilexetil erhielten, geringer. Weder bindet Candesartan an noch blockiert es andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, die bekannterweise für die kardiovaskuläre Regulation bedeutend sind. Der Antagonismus des Angiotensin-II-(AT1)-Rezeptors führt zu einem dosisabhängigen Anstieg der Plasma-Renin-Spiegel, Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel und zu einer Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentration.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Hypertonie*

Bei Hypertonie bewirkt Candesartan eine dosisabhängige, lang anhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks. Die antihypertensive Wirkung beruht auf einem verminderten systemischen peripheren Widerstand ohne reflektorische Zunahme der Herzfrequenz. Es gibt keinen Hinweis auf eine schwerwiegende oder überschießende First-Dose-Hypotonie oder einen Rebound-Effekt nach Beendigung der Therapie.

Nach Gabe einer Einmaldosis von Candesartan Cilexetil setzt die antihypertensive Wirkung in der Regel innerhalb von 2 Stunden ein. Bei kontinuierlicher Therapie wird bei jeder Dosierung der Großteil der Blutdrucksenkung normalerweise innerhalb von vier Wochen erreicht und bleibt bei einer Langzeittherapie erhalten. Gemäß einer Meta-Analyse war der durchschnittliche zusätzliche Effekt einer Dosiserhöhung von 16 mg auf 32 mg einmal täglich gering. Unter Berücksichtigung der interindividuellen Schwankung kann bei einigen Patienten eine überdurchschnittliche Wirkung erwartet werden. Candesartan Cilexetil einmal täglich bewirkt eine effektive und gleichmäßige Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit geringem Unterschied zwischen den maximalen und minimalen Effekten während des Dosierungsintervalls.

Die antihypertensive Wirkung und die Verträglichkeit von Candesartan und Losartan wurden in zwei randomisierten Doppelblindstudien mit insgesamt 1.268 Patienten mit leichter bis mäßiger Hypertonie verglichen. Die minimale Absenkung des Blutdrucks (systolisch/diastolisch) betrug 13,1/10,5 mmHg unter Candesartan Cilexetil 32 mg einmal täglich und 10,0/8,7 mmHg unter Losartan-Kalium 100 mg einmal täglich (Unterschied der Blutdrucksenkung 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Wenn Candesartan Cilexetil zusammen mit Hydrochlorothiazid angewendet wird, ist die Senkung des Blutdrucks additiv. Eine verstärkte antihypertensive Wirkung wird ebenfalls beobachtet, wenn Candesartan Cilexetil mit Amlodipin oder Felodipin kombiniert wird.

Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System blockieren, haben eine weniger ausgeprägte antihypertensive Wirkung bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe (üblicherweise eine Population mit niedrigen Reninspiegeln) als bei Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe. Dies ist ebenso für Candesartan der Fall. In einer offenen klinischen Studie mit 5.156 Patienten mit diastolischer Hypertonie war die Blutdrucksenkung während der Therapie mit Candesartan bei

Patienten mit schwarzer Hautfarbe signifikant geringer als bei Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Candesartan steigert den renalen Blutfluss und hat entweder keinen Einfluss auf oder erhöht die glomeruläre Filtrationsrate, während der renale Gefäßwiderstand und die Filtrationsfraktion reduziert sind. In einer 3-monatigen klinischen Studie an hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und Mikroalbuminurie reduzierte die antihypertensive Behandlung mit Candesartan Cilexetil die Albuminausscheidung im Urin (Albumin/Kreatinin-Quotient, Mittelwert 30 %, 95%-KI 15-42 %). Es gibt gegenwärtig keine Daten zur Wirkung von Candesartan auf den Verlauf einer diabetischen Nephropathie.

Die Effekte von 8-16 mg Candesartan Cilexetil (durchschnittliche Dosis 12 mg) einmal täglich auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden in einer randomisierten klinischen Studie mit 4.937 älteren Patienten (70-89 Jahre alt; 21 % 80 Jahre oder älter) mit leichter bis mäßiger Hypertonie über einen Zeitraum von durchschnittlich 3,7 Jahren bewertet (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Die Patienten erhielten Candesartan Cilexetil oder Placebo und zusätzlich nach Bedarf eine andere antihypertensive Behandlung. Der Blutdruck wurde in der Candesartan-Gruppe von 166/90 auf 145/80 mmHg und in der Kontrollgruppe von 167/90 auf 149/82 mmHg reduziert. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede im primären Endpunkt, schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Schlaganfall und nicht tödlicher Myokardinfarkt). In der Candesartan-Gruppe gab es 26,7 Ereignisse pro 1.000 Patientenjahren gegenüber 30,0 Ereignissen pro 1.000 Patientenjahren in der Kontrollgruppe (relatives Risiko 0,89; 95% KI 0,75 bis 1,06;  $p = 0,19$ ).

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 Anwendung der Kombination 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 für andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten relevant. Aus diesem Grund sind ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

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 besonders schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

#### *Kinder und Jugendliche - Hypertonie*

Die blutdrucksenkende Wirkung von Candesartan wurde in hypertensiven Kindern im Alter von 1 bis < 6 Jahren und von 6 bis < 17 Jahren in zwei randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, 4-wöchigen Studien mit unterschiedlichen Dosierungen getestet.

Bei den Kindern von 1 bis < 6 Jahren wurden 93 Patienten, von denen 74% an einer Nierenerkrankung litten, randomisiert um einmal täglich eine orale Dosis einer Candesartan Cilexetil-Suspension von 0,05; 0,20 oder 0,40 mg / kg zu erhalten.

Primär wurde der Anstieg der Änderung des systolischen Blutdrucks (systolic blood pressure, SBP) als eine Funktion der Dosis bestimmt. SBP und der diastolische Blutdruck (diastolic blood pressure, DBP) sanken bei allen 3 Dosierungen von Candesartan Cilexetil um 6,0 / 5,2 bis 12,0 / 11,1 mmHg bezogen auf den Ausgangswert. Da es jedoch keine Placebogruppe gab, bleibt das wahre Ausmaß der Wirkung auf den Blutdruck ungewiss, was eine schlüssige Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in dieser Altersgruppe schwierig macht.

Bei den Kindern im Alter von 6 bis < 17 Jahren wurden 240 Patienten im Verhältnis 1:2:2 randomisiert um entweder Placebo oder niedrige, mittlere oder hohe Dosen von Candesartan Cilexetil zu erhalten. Für Kinder, die < 50 kg wogen, betrug die Dosis 2, 8 oder 16 mg einmal täglich. Für Kinder, die > 50 kg wogen, betrug die Candesartan Cilexetil Dosis 4, 16 oder 32 mg einmal täglich. Die gepoolten Candesartan-Dosen reduzierten den SiSBP um 10,2 mmHg ( $p < 0,0001$ ) und den SiDBP ( $p = 0,0029$ ) um 6,6 mmHg, bezogen auf den Ausgangswert. In der Placebogruppe gab es ebenfalls eine Reduktion, von 3,7 mmHg des SiSBP ( $p = 0,0074$ ) und 1,80 mmHg für SiDBP ( $p = 0,0992$ ) bezogen auf den Ausgangswert. Trotz des großen Placeboeffekts waren alle individuellen Candesartan-Dosen (und die gepoolten Dosen) dem Placebo signifikant überlegen. Die größte Blutdrucksenkung bei Kindern über bzw. unter 50 kg wurde mit 8 mg bzw. 16 mg Dosen erreicht, und der Effekt erreichte an diesem Punkt ein Plateau. 47 % der eingeschlossenen Patienten waren von schwarzer Hautfarbe, 29 % waren weiblich; das Durchschnittsalter  $\pm$  SD betrug 12,9  $\pm$  2,6 Jahre.

Bei Kindern von 6 bis 17 Jahren zeigte sich ein Trend zu einer geringeren Wirkung auf den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe im Vergleich zu Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe.

### Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumionen-Einstrom-Inhibitor vom Dihydropyridin-Typ (Calciumkanalblocker oder Calciumantagonist), der den transmembranen Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der direkten Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt. Es verringert die ischämische Gesamtbelastung jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

1. Amlodipin erweitert periphere Arteriolen und reduziert damit den peripheren Gesamtwiderstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
2. Wahrscheinlich beinhaltet der Wirkmechanismus von Amlodipin auch eine Dilatation der koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Diese Dilatation verstärkt die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina).

### *Pharmakodynamische Wirkungen*

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipin-Gabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Bei Patienten mit Angina pectoris erhöht die einmal tägliche Gabe von Amlodipin die Belastbarkeit, verlängert die Zeit bis zum Auftreten einer Angina sowie bis zur ST-Strecken-Senkung um 1 mm und verringert die Anfallshäufigkeit und den Glyceroltrinitrat-Tablettenverbrauch.

Amlodipin wurde mit keinen metabolischen Nebenwirkungen oder Veränderungen der Lipidwerte in Verbindung gebracht und kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

### *Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz*

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Stadien II bis IV zeigten hämodynamische Untersuchungen und kontrollierte klinische Belastungsstudien keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin.

Messparameter waren Belastungstoleranz, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine placebokontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III-IV, die Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern erhielten, zeigte, dass Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.

In einer anschließenden, langfristigen und placebokontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Stadien III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrundeliegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die gesamte kardiovaskuläre Mortalität. In der gleichen Patientenpopulation wurde Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemem in Verbindung gebracht.

#### *Treatment-to-Prevent-Heart-Attack-Studie (ALLHAT)*

Um neuere medikamentöse Therapien zu vergleichen, wurde eine randomisierte, doppelblinde Morbiditäts-Mortalitätsstudie mit dem Titel „Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial“ (ALLHAT) durchgeführt: täglich 2,5 bis 10 mg Amlodipin (Calciumkanalblocker) oder 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) täglich als First-Line-Therapie im Vergleich mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon (12,5 bis 25 mg täglich) bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie.

In diese Studie wurden insgesamt 33.357 Hypertoniepatienten im Alter von 55 Jahren oder älter randomisiert und über durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Die Patienten hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich früherer Myokardinfarkt oder Apoplex in der Anamnese (> sechs Monate vor Einschluss in die Studie) oder eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislaufkrankung (insgesamt 51,5 %), Typ 2 Diabetes (36,1 %), HDL-C <35 mg/dl (11,6 %), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte linksventrikuläre Hypertrophie (20,9 %), Zigarettenraucher (21,9 %).

Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus tödlicher KHK und nicht tödlichem Myokardinfarkt. Zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie ergab sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied (RR 0,98; 95 %-KI 0,90 bis 1,07; p=0,65). Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe im Vergleich mit der Chlortalidon-Gruppe signifikant höher (10,2 % vs. 7,7 %; RR 1,38; 95 %-KI 1,25 bis 1,52; p<0,001). Bei der Gesamtmortalität gab es jedoch zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie keinen signifikanten Unterschied (RR 0,96; 95 %-KI 0,89 bis 1,02; p=0,20).

#### *Kinder und Jugendliche*

In einer Studie, die 268 Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren mit überwiegend sekundärer Hypertonie einschloss, zeigte der Vergleich einer 2,5-mg-Dosis und einer 5-mg-Dosis Amlodipin mit Placebo, dass beide Dosierungen den systolischen Blutdruck signifikant stärker senkten als Placebo. Der Unterschied zwischen den beiden Dosierungen war nicht statistisch signifikant.

Die Langzeiteffekte von Amlodipin auf das Wachstum, die Pubertät und die generelle Entwicklung wurden nicht untersucht. Die Langzeitwirkung von Amlodipin bei einer Behandlung in der Kindheit zur Verringerung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter ist ebenfalls nicht bekannt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Candesartan Cilexetil

#### *Resorption und Verteilung*

Nach oraler Gabe wird Candesartan Cilexetil in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Candesartan beträgt nach Gabe einer oralen Candesartan Cilexetil-Lösung etwa 40 %. Die relative Bioverfügbarkeit der Kapselformulierung verglichen mit der gleichen

oralen Lösung beträgt ca. 34 % mit sehr geringer Variabilität. Die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit der Kapsel beträgt daher 14 %. Die mittlere Serumhöchstkonzentration ( $C_{\max}$ ) wird 3-4 Stunden nach Kapseleinnahme erreicht. Die Candesartan-Serumkonzentrationen steigen innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereichs mit steigenden Dosen linear an. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Candesartan wurden nicht beobachtet. Die Fläche unter der Serumkonzentration vs. Zeitkurve (AUC) von Candesartan wird durch Nahrung nicht signifikant beeinflusst.

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

Die Bioverfügbarkeit von Candesartan wird durch Nahrung nicht beeinflusst.

#### *Biotransformation und Elimination*

Candesartan wird zum größten Teil unverändert über Urin und Galle ausgeschieden und nur ein geringer Prozentsatz der Substanz wird in der Leber verstoffwechselt (CYP2C9). Vorhandene Interaktionsstudien zeigen keine Wirkung 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 von Candesartan beträgt ca. 9 Stunden. Nach Mehrfachgabe kommt es zu keiner Akkumulation.

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 <sup>14</sup>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.

#### *Pharmakokinetik bei speziellen Populationen*

Bei älteren Menschen (über 65 Jahre) sind  $C_{\max}$  und AUC von Candesartan jeweils um ca. 50 % bzw. 80 % im Vergleich zu jungen Probanden erhöht. Das Ansprechen des Blutdrucks und die Häufigkeit von Nebenwirkungen jedoch sind nach gleicher Dosis von Candesartan bei jungen und älteren Patienten vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Candesartan wurden in hypertensiven Kindern im Alter von 1 bis < 6 Jahren und 6 bis < 17 Jahren in 2 PK-Studien bewertet.

Bei den Kindern im Alter von 1 bis < 6 Jahren bekamen 10 Kinder mit einem Gewicht von 10 bis < 25 kg eine Einzeldosis einer oralen Suspension von 0,2 mg / kg. Es gab keine Korrelation zwischen  $C_{\max}$  und AUC und dem Alter oder Gewicht. Zur Clearance wurden keine Daten erhoben, daher gibt es über einen möglichen Zusammenhang zwischen Clearance und Gewicht / Alter in dieser Gruppe keine Informationen.

Bei den Kindern im Alter 6 bis < 17 Jahren bekamen 22 Kinder eine Einzeldosis einer 16 mg Tablette. Es gab keine Korrelation zwischen  $C_{max}$  und AUC und dem Alter. Das Gewicht scheint jedoch signifikant mit  $C_{max}$  ( $p=0,012$ ) und AUC ( $p=0,011$ ) zu korrelieren. Zur Clearance wurden keine Daten erhoben, daher gibt es über einen möglichen Zusammenhang zwischen Clearance und Gewicht / Alter in dieser Gruppe keine Informationen.

Bei Kindern > 6 Jahre war die Exposition ähnlich der bei Erwachsenen, die dieselbe Dosis erhielten.

Die Pharmakokinetik von Candesartan Cilexetil wurde bei Kindern < 1 Jahr nicht untersucht.

### Amlodipin

#### *Resorption, Verteilung, Plasmaeiweißbindung*

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen beträgt etwa 64 bis 80 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In vitro*-Studien konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipins an Plasmaeiweiße gebunden sind.

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

#### *Biotransformation, Elimination*

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und entspricht einer einmal täglichen Dosierung. Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10 % der unveränderten Substanz sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit Leberinsuffizienz zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, das zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60 % erhöhten AUC führt.

#### *Ältere Patienten*

Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Amlodipin-Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten ähnlich. Bei älteren Patienten neigt die Amlodipin-Clearance dazu herabgesetzt zu sein, das zu einer Erhöhung von AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen für die untersuchte Altersgruppe.

#### Kinder und Jugendliche

Es wurde eine Studie zur Populationskinetik mit 74 hypertensiven Kindern im Alter von 12 Monaten bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren) durchgeführt, die Amlodipin zwischen 1,25 mg und 20 mg entweder einmal oder zweimal täglich erhielten. Bei den Kindern von 6 bis 12 Jahren und bei den Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren betrug die durchschnittliche orale Clearance (CL/F) 22,5 bzw. 27,4 l/h bei den männlichen Personen und 16,4 bzw. 21,3 l/h bei den weiblichen Personen. Es wurde eine große Expositionsvariabilität zwischen den einzelnen Personen beobachtet. Die berichteten Daten bei Kindern unter 6 Jahren sind begrenzt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die präklinischen Daten der Komponenten dieser fixen Kombination werden im Folgenden beschrieben.

#### Candesartan

Unter klinisch relevanten Dosen gab es keine Hinweise auf eine abnorme systemische oder eine Zielorgan-Toxizität. In präklinischen Sicherheitsstudien hatte Candesartan 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. interstitielle Nephritis, Tubulusvergrößerung, basophile Tubuli; erhöhte Plasmakonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin) wurden durch Candesartan hervorgerufen, die eine Folge der hypotensiven Wirkung sein könnten, welche zu Veränderungen der Nierendurchblutung führt. Darüber hinaus führte Candesartan zu Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen. Man nimmt an, dass diese Veränderungen durch die pharmakologische Aktivität von Candesartan verursacht werden. Für therapeutische Dosen von Candesartan beim Menschen scheint die Hyperplasie/Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen keinerlei Bedeutung zu haben.

In präklinischen Studien an neugeborenen und jungen Ratten mit normalem Blutdruck verursachte Candesartan eine Reduktion des Körpergewichtes und des Gewichts des Herzens. Wie bei erwachsenen Tieren geht man davon aus, dass diese Effekte aus der pharmakologischen Aktivität von Candesartan resultieren. Bei der geringsten gegebenen Dosierung von 10 mg/kg, war die Exposition gegenüber Candesartan zwischen 12 und 78 mal so hoch wie die Blutspiegel bei Kindern im Alter von 1 bis < 6 Jahren, welche Candesartan Cilexetil in einer Dosierung von 0,2 mg/kg erhielten und zwischen 7 und 54mal so hoch wie die Blutspiegel, die bei Kindern im Alter von 6 bis < 17 Jahren bestimmt wurden, die Candesartan Cilexetil Dosen von 16 mg erhielten. Da ein „No Observed Effect Level“ in diesen Studien nicht gezeigt wurde, ist die Sicherheitsspanne für die Auswirkungen auf das Gewicht des Herzens sowie die klinische Relevanz dieser Erkenntnis nicht bekannt.

In der späten Trächtigkeit ist eine Fetotoxizität beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.6).

Daten aus *in vitro*- und *in vivo*-Mutagenitätstests zeigen, dass Candesartan unter den Bedingungen einer klinischen Anwendung keine mutagenen oder klastogenen Aktivitäten ausübt.

Es gab keine Anzeichen auf Kanzerogenität.

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System spielt *in utero* eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Nieren. Es zeigte sich, dass eine Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer abnormalen Entwicklung der Nieren bei sehr jungen Mäusen führte. Die Gabe von Arzneimitteln, welche direkt auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, kann die normale Entwicklung der Nieren beeinträchtigen. Daher ist Candesartan nicht von Kindern unter 1 Jahr einzunehmen.

### Amlodipin

#### *Reproduktionstoxizität*

Reproduktionsstudien an Ratten und Mäusen mit Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, zeigten eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine verminderte Überlebensrate der Jungtiere.

#### *Beeinträchtigung der Fertilität*

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

#### *Kanzerogenität, Mutagenität*

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte\* der empfohlenen klinischen Maximaldosis von 10 mg, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

\* ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Lactose Monohydrat

Maisstärke

Carmellose-Calcium

Macrogol 8000

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat

#### Kapselhülle von CandAm 8 mg/5 mg Hartkapseln und CandAm 8 mg/10 mg Hartkapseln

Chinolingelb (E104)

Eisenoxid, gelb (E172)

Titandioxid (E171)

Gelatine

#### Kapselhülle von CandAm 16 mg/5 mg Hartkapseln

Chinolingelb (E104)

Titandioxid (E171)

Gelatine

#### Kapselhülle von CandAm 16 mg/10 mg Hartkapseln

Titandioxid (E171)

Gelatine

#### Schwarze Drucktinte bei CandAm 8 mg/10 mg Hartkapseln und CandAm 16 mg/5 mg Hartkapseln

Schellack (E904)

Eisenoxid, schwarz (E172)

Propylenglycol

konzentrierte Ammoniaklösung

Kaliumhydroxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Das Produkt ist in PA/Aluminium/PVC//Aluminium-Blisterpackungen eingeschoben in Faltschachteln verpackt.

Die Packungen beinhalten 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 oder 100 Hartkapseln.  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z.Nr.:	CandAm 8 mg/5 mg Hartkapseln:	137187
	CandAm 8 mg/10 mg Hartkapseln:	137186
	CandAm 16 mg/5 mg Hartkapseln:	137185
	CandAm 16 mg/10 mg Hartkapseln:	137184

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.09.2016  
Datum der Verlängerung der Zulassung: 26.07.2021

## **10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2025

## **REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.