

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 8 mg/5 mg – Hartkapseln
Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 8 mg/10 mg – Hartkapseln
Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 16 mg/5 mg – Hartkapseln
Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 16 mg/10 mg – Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 8 mg/5 mg – Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartancilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat).

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 8 mg/10 mg – Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartancilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg Amlodipinbesilat).

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 16 mg/5 mg – Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartancilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat).

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 16 mg/10 mg – Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartancilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg Amlodipinbesilat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 8 mg/5 mg – Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 101,95 mg Lactose-Monohydrat.

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 8 mg/10 mg – Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 211,90 mg Lactose-Monohydrat.

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 16 mg/5 mg – Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat.

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 16 mg/10 mg – Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 8 mg/5 mg – Hartkapseln
Hartgelatine kapseln, Größe Nr. 3, Kapseloberteil: opak dunkelgelb, Kapselunterteil: opak weiß
Inhalt der Hartkapseln: weißes bis cremefarbenes Granulat

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 8 mg/10 mg – Hartkapseln
Hartgelatine kapseln, Größe Nr. 1, Kapseloberteil: opak gelb mit schwarzem Aufdruck „AML 10“
Kapselunterteil: opak weiß mit schwarzem Aufdruck „CAN 8“

Inhalt der Hartkapseln: weißes bis cremefarbenes Granulat

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 16 mg/5 mg – Hartkapseln

Hartgelatinekapseln, Größe Nr. 1, Kapseloberteil: opak hellgelb mit schwarzem Aufdruck „AML 5“

Kapselunterteil: opak weiß mit schwarzem Aufdruck „CAN 16“

Inhalt der Hartkapseln: weißes bis cremefarbenes Granulat

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 16 mg/10 mg – Hartkapseln

Hartgelatinekapseln, Größe Nr. 1, Kapseloberteil: opak weiß, Kapselunterteil: opak weiß

Inhalt der Hartkapseln: weißes bis cremefarbenes Granulat

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma ist indiziert als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie, deren Blutdruck bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Candesartan und Amlodipin in gleicher Dosierung adäquat kontrolliert wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Candesartan/Amlodipin 1A Pharma beträgt eine Hartkapsel pro Tag. Die Patienten müssen die Stärke einnehmen, die ihrer bisherigen Behandlung mit Candesartan und Amlodipin als Einzelpräparate entspricht.

Das Kombinationspräparat ist für die Einleitung der Therapie nicht geeignet.

Falls eine Änderung der Dosierung erforderlich ist, muss eine Titration mit den einzelnen Komponenten durchgeführt werden.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine Dosiserhöhung hat mit Vorsicht zu erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Für hochbetagte Patienten steht nur wenig Information zur Verfügung.

Nierenfunktionsstörungen (siehe auch Abschnitt 4.4)

Für Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßiger Nierenfunktionsstörung wird eine Überwachung der Kalium- und Kreatininwerte empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder mit Nierenfunktionsstörung im Endstadium ($Cl_{\text{Kreatinin}} < 15 \text{ ml/min}$) oder bei Hämodialyse liegen nur begrenzte Erfahrungswerte vor. Vorsicht ist angeraten. Veränderungen der Amlodipin-Plasmakonzentrationen korrelieren nicht mit dem Grad der Beeinträchtigung der Nierenfunktion, daher wird die normale Dosis empfohlen. Amlodipin und Candesartancilexetil sind nicht dialysierbar.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung muss Candesartan/Amlodipin 1A Pharma mit Vorsicht angewendet werden. Candesartan/Amlodipin 1A Pharma ist

kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und/oder Cholestase (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Candesartan/Amlodipin 1A Pharma bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Es wird empfohlen Candesartan/Amlodipin 1A Pharma mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6);
- Obstruktion der Gallengänge und schwere Einschränkung der Leberfunktion
- Schock (einschließlich kardiogenen Schocks)
- Schwere Hypotonie
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hochgradige Aortenstenose)
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt
- Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 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

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs) darf nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch muss eine Umstellung auf alternative blutdrucksenkende Behandlungen mit nachgewiesenem Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs wird als erforderlich erachtet. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und gegebenenfalls eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Nierenarterienstenose

Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, einschließlich Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs), können bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose bzw. Arterienstenose einer Einzelniere den Blutharnstoff und das Serumkreatinin erhöhen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Wie bei anderen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hemmenden Substanzen können bei anfälligen Patienten, die mit Candesartan behandelt werden, Veränderungen der Nierenfunktion erwartet werden.

Wenn Candesartan bei Bluthochdruck-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine regelmäßige Überwachung der Serumkalium- und -kreatininspiegel empfohlen. Bei Patienten mit einer sehr schweren Nierenfunktionsstörung bzw. mit Nierenfunktionsstörung im Endstadium ($Cl_{\text{kreatinin}} < 15 \text{ ml/min}$) liegen begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten muss Candesartan vorsichtig und unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks titriert werden.

Die Beurteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz muss eine regelmäßige Bewertung der Nierenfunktion einschließen, insbesondere bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Während der Dosistitration von Candesartan wird die Überwachung des Serumkreatinins und -kaliums empfohlen. In klinischen Studien zur Herzinsuffizienz waren keine Patienten mit Serumkreatinin $>265 \mu\text{mol/l}$ ($>3 \text{ mg/dl}$) einbezogen worden.

Hämodialyse

Während der Dialyse kann der Blutdruck infolge des reduzierten Plasmavolumens und der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besonders empfindlich auf eine AT_1 -Rezeptorblockade reagieren. Deshalb muss Candesartan bei Hämodialyse-Patienten unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks vorsichtig titriert werden.

Nierentransplantation

Über die 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 intravaskulärem Volumenmangel vorkommen, z. B. bei jenen, die hoch dosierte Diuretika erhalten. Bei Behandlungsbeginn ist Vorsicht geboten, und es muss versucht werden, den Volumenmangel zu beheben.

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, muss dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

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

Weitere Zustände die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System stimulieren

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), wurden akute Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder selten akutes Nierenversagen mit der Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

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 Candesartan bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

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

Begleittherapie mit einem ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz

Das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere Hypotonie, Hyperkaliämie und verminderte Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) kann steigen, wenn Candesartan in Kombination mit einem ACE-Hemmer verwendet wird. Die Dreifachkombination aus einem ACE-Hemmer, einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten und Candesartan wird ebenfalls nicht empfohlen. Die Verwendung solcher Kombinationen muss unter Aufsicht eines Spezialisten sowie unter engmaschiger Überwachung von Nierenfunktion, Elektrolyten und Blutdruck erfolgen.

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

Hyperkaliämie

Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), kann zu einer Erhöhung des Serumkaliums bei hypertensiven Patienten führen. Soweit erforderlich, muss eine Kontrolle des Kaliums vorgenommen werden.

Bei Herzinsuffizienz-Patienten, die mit Candesartan behandelt werden, kann eine Hyperkaliämie auftreten. Eine regelmäßige Überwachung 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 der möglichen Nutzen und Risiken in Erwägung zu ziehen.

Anästhesie und Chirurgie

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

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.

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 von Lungenödem (siehe Abschnitt 5.1). Kalziumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, müssen bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosierungsempfehlungen bestehen nicht.

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma muss daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Candesartan/Amlodipin 1A Pharma ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss die Dosierung mit Vorsicht erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

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

Besondere Warnhinweise zu sonstigen Bestandteilen

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma enthält Lactose und Natrium.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg, 16 mg/5 mg – Hartkapseln

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen im Zusammenhang mit der Kombination

Es wurden keine Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu berücksichtigen

Andere Antihypertensiva

Die blutdrucksenkende Wirkung von Candesartan/Amlodipin 1A Pharma kann durch die gleichzeitige Anwendung anderer Antihypertensiva gesteigert werden.

Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potenzial

Auf Grundlage ihrer pharmakologischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass die folgenden Arzneimittel wie z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva die blutdrucksenkende Wirkung aller Antihypertensiva, einschließlich Candesartan/Amlodipin 1A Pharma potenzieren können. Darüber hinaus kann eine orthostatische Hypotonie durch Alkohol verstärkt werden.

Kortikosteroide (systemische Anwendung)

Verringerung der antihypertensiven Wirkung.

Wechselwirkungen im 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) kann den Kaliumspiegel erhöhen. Eine Überwachung des Kaliums muss, soweit erforderlich, durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und ACE-Hemmern ist über reversible Anstiege der Serumlithium-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 Serumlithiumspiegels 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 eines möglichen akuten Nierenversagens, und zu einem Anstieg des Serumkaliums, besonders bei Patienten mit bereits bestehender schlechter Nierenfunktion. Die Kombination muss, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht verabreicht werden.

Die Patienten müssen ausreichend hydriert sein, 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 (RAAS)

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).

Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Amlodipin

Wirkungen anderer Arzneimittel 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 führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig sein.

Clarithromycin ist ein Inhibitor von CYP3A4. Bei Patienten, die Clarithromycin zusammen mit Amlodipin erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Amlodipin wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen.

CYP3A4-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann die Plasmakonzentration von Amlodipin variieren. Aus diesem Grund muss der Blutdruck kontrolliert werden und eine Dosisanpassung, sowohl während als auch nach gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A4-Induktoren, (z. B. Rifampicin, Hypericum perforatum) vorgenommen werden.

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 Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die anfällig 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 blutdrucksenkende Wirkung anderer Arzneimittel mit antihypertensiven Eigenschaften.

Tacrolimus

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Amlodipin besteht die Gefahr eines erhöhten Tacrolimus-Blutspiegels. Um die Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei mit Tacrolimus behandelten Patienten, die Amlodipin erhalten, der Tacrolimus-Blutspiegel überwacht und gegebenenfalls die Tacrolimusdosis angepasst werden.

Mechanistisches Ziel von Rapamycin (mTOR) -Inhibitoren

mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus sind CYP3A-Substrate. Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Bei gleichzeitiger Anwendung von mTOR-Inhibitoren kann Amlodipin die Exposition von mTOR-Inhibitoren erhöhen.

Ciclosporin

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Ciclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Populationen, mit Ausnahme von Patienten mit Nierentransplantationen, durchgeführt wobei variable Anstiege der Talkonzentration von Ciclosporin beobachtet wurden (Mittelwert 0 % bis 40 %).

Bei Patienten mit Nierentransplantationen, die mit Amlodipin behandelt werden, ist eine Überwachung der Ciclosporinspiegel in Erwägung zu ziehen und nötigenfalls sind Dosisreduktionen des Ciclosporins 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

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma wird im ersten Schwangerschaftstrimenon nicht empfohlen, da keine Daten zur Verfügung stehen und das Sicherheitsprofil sowohl für Amlodipin als auch Candesartan nicht nachgewiesen wurde.

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma ist aufgrund des Candesartan-Gehalts während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert.

Candesartan

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIAs) wird im ersten Schwangerschaftstrimenon nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIAs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Epidemiologische Hinweise bezüglich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters waren nicht schlüssig; ein

geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Obwohl keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (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 alternative antihypertensive Therapien mit nachgewiesenen Sicherheitsprofilen für die Anwendung in der Schwangerschaft umzustellen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und gegebenenfalls eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon 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 Schwangerschaftstrimenon werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, müssen wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft wurde nicht bestätigt. 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 birgt.

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Amlodipin und Candesartan in der Stillzeit vorliegen, wird Candesartan/Amlodipin 1A Pharma nicht empfohlen und alternative Therapien mit besser bekannten Sicherheitsprofilen in der Stillzeit sind vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Fertilität

Es gibt keine Fertilitätsstudien mit Candesartan/Amlodipin.

Amlodipin

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

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

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Bei Patienten, die eine antihypertensive Therapie erhalten, können gelegentlich Schwindel, Mattigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Müdigkeit auftreten, das die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen kann. Vor allem zu Beginn der Behandlung ist Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Fixdosiskombination

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt. Die Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffe sind im Folgenden beschrieben.

Nebenwirkungen, die bereits in Zusammenhang mit einer der Einzelkomponenten (Candesartan oder Amlodipin) berichtet wurden, können auch mögliche Nebenwirkungen von Candesartan/Amlodipin 1A Pharma sein, selbst wenn sie in klinischen Studien oder nach Markteinführung nicht beobachtet wurden.

Candesartan:

Behandlung der 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 Candesartancilexetil (3,1 %) und Placebo (3,2 %) ähnlich.

Bei einer zusammenfassenden Analyse von Daten aus klinischen Studien bei hypertensiven Patienten wurden Nebenwirkungen unter Candesartancilexetil definiert auf Basis der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen unter Candesartancilexetil, die mindestens 1 % höher war als die Häufigkeit, die unter Placebo beobachtet wurde. Gemäß dieser Definition waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Schwindel/Drehschwindel, Kopfschmerzen und Atemwegsinfektionen.

Die nachstehende Tabelle zeigt Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung. Die Häufigkeitsangaben, die in den Tabellen des gesamten Abschnitts 4.8 verwendet 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 $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$), 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 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	Sehr selten	Einschränkung der Nierenfunktion, einschließlich Nierenversagen bei anfälligen Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

Laborwerte

Wie bei anderen Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren 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 Serumkalium- und Serumkreatininspiegel empfohlen.

Amlodipin:

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

In jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere aufgeführt.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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	Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Depression
	Selten	Verwirrung
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 Störung
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen (einschließlich Diplopie)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
	Gelegentlich	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardien und Vorhofflimmern)
	Sehr selten	Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hautrötung mit Wärmegefühl
	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 multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit
	Nicht bekannt	Toxisch 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 verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass eine massive Überdosierung von Amlodipin zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise reflektorischer Tachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise andauernde systemische Hypotonie, einschließlich und bis hin zu Schock mit tödlichem Ausgang wurden berichtet.

Basierend auf pharmakologischen Überlegungen ist die wichtigste Manifestation einer Überdosierung von Candesartan wahrscheinlich symptomatische Hypotonie und Schwindel. In Einzelfallberichten zu Überdosierungen (von bis zu 672 mg Candesartancilexetil) verlief die Erholung der Patienten ereignislos.

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 Wiederbelebensmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

Behandlung

Falls eine symptomatische Hypotonie auftritt, müssen eine symptomatische Behandlung eingeleitet und die Vitalzeichen überwacht werden. Der Patient muss in Rückenlage mit hochgelagerten Beinen gebracht werden. Wenn dies nicht ausreicht, muss das Plasmavolumen durch Infusion von z. B. physiologischer Natriumchloridlösung vergrößert werden. Wenn die oben genannten Maßnahmen nicht ausreichen, können sympathomimetische Arzneimittel 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 und Kontrolle des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung. Zur Wiederherstellung von Gefäßtonus und Blutdruck kann ein Vasokonstriktor hilfreich sein, sofern dessen Anwendung nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Kalziumgluconat kann bei der Umkehr der Wirkung der Kalziumkanalblockade von Nutzen sein. In einigen Fällen kann eine Magenspülung sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorptionsrate von Amlodipin verringert wird.

Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist ein Nutzen einer Dialyse unwahrscheinlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma kombiniert zwei antihypertensive Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essentieller Hypertonie zu kontrollieren: Candesartancilexetil, ein Angiotensin-II-Rezeptorantagonist, und Amlodipin, ein Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ. Die Kombination dieser Wirkstoffe hat einen additiven antihypertensiven Effekt, wodurch der Blutdruck stärker gesenkt wird als durch jede der Komponenten allein.

Candesartancilexetil

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 eine 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.

Candesartancilexetil 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 AIIRA, 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 bewirkt 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 Candesartancilexetil 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.

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 Candesartancilexetil 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. Candesartancilexetil 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 Candesartancilexetil 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 Candesartancilexetil zusammen mit Hydrochlorothiazid verwendet wird, addiert sich die blutdrucksenkende Wirkung. Eine erhöhte antihypertensive Wirkung tritt auch dann ein, wenn Candesartancilexetil 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 nicht-schwarzer 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 Candesartancilexetil 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 Candesartancilexetil 8–16 mg (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 Candesartancilexetil 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 Patientenjahre gegenüber 30,0 Ereignissen pro 1.000 Patientenjahre 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 unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso wurden unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung) häufiger in der Aliskiren-Gruppe als in der Placebo-Gruppe berichtet.

Amlodipin

Amlodipin ist ein Inhibitor des Kalziumioneneinstroms vom Dihydropyridin-Typ (Blockade der langsamen Kalziumkanäle oder Kalziumantagonist), der den transmembranen Einstrom von Kalziumionen 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 1-mal tägliche Gabe von Amlodipin die Belastbarkeit, verlängert die Zeit bis zum Auftreten einer Angina sowie bis zur ST-Streckensenkung um 1 mm und verringert die Anfallshäufigkeit und den Glyceroltrinitrat-Tablettenverbrauch.

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

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Hämodynamische Studien und kontrollierte klinische Belastungs-Studien an Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV zeigten, dass Amlodipin gemessen an der Belastungstoleranz, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik nicht zu einer klinischen Verschlechterung führte.

Eine placebokontrollierte Studie (PRAISE) an Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III bis IV, die Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmer erhielten, zeigte, dass Amlodipin nicht zu einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Herzinsuffizienz führte.

In einer placebokontrollierten Follow-up-Langzeitstudie (PRAISE-2) zu Amlodipin an Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrundeliegenden ischämischen Erkrankung, die mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, hatte Amlodipin keinen Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesamtmortalität. In derselben Patientenpopulation wurde Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen 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 (Kalziumkanalblocker) oder 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) als First-Line-Therapie im Vergleich zu dem Thiazid-Diuretikum Chlortalidon (12,5-25 mg täglich) bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie. Insgesamt wurden 33.357 hypertensive Patienten im Alter von 55 Jahren oder älter randomisiert und durchschnittlich 4,9 Jahre lang beobachtet. Bei diesen Patienten lag mindestens ein zusätzlicher KHK-Risikofaktor vor, einschließlich: früherer Myokardinfarkt oder Schlaganfall (> 6 Monate vor Einschluß in die Studie) oder eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (insgesamt 51,5 %), Typ-2-Diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), linksventrikuläre Hypertrophie, diagnostiziert mit Elektrokardiogramm oder Echokardiographie (20,9 %), gegenwärtiges Zigarettenrauchen (21,9 %).

Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus tödlicher KHK und nichttödlichem Myokardinfarkt. Bezüglich des primären Endpunkts gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Amlodipin-basierten Therapie und der Chlortalidon-basierten Therapie: RR 0,98; 95 %-KI (0,90-1,07) $p = 0,65$.

Bei den sekundären Endpunkten war die Inzidenz von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines kombinierten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe signifikant höher im Vergleich zu der Chlortalidon-Gruppe (10,2 % gegenüber 7,7 %; RR 1,38; 95 %-KI [1,25-1,52] $p < 0,001$). Jedoch gab es zwischen der Amlodipin-basierten Therapie und der Chlortalidon-

basierten Therapie keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität. RR 0,96; 95 %-KI [0,89-1,02] $p = 0,20$.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Candesartancilexetil

Resorption und Verteilung

Nach oraler Gabe wird Candesartancilexetil in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Candesartan beträgt nach einer oralen Candesartancilexetil-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 Hartkapsel 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/Zeit-Kurve (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 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 von Candesartan beträgt ca. 9 Stunden. Nach Mehrfachgabe kommt es nicht zu einer Akkumulation.

Die Gesamtplasma-Clearance 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 Candesartancilexetil 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.

Weitere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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 um ca. 50 % bzw. 70 % an, $t_{1/2}$ blieb jedoch unverändert. Die entsprechenden Veränderungen bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion betrugen ca. 50% bzw. 110 %. Die terminale $t_{1/2}$ von Candesartan war bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ungefähr verdoppelt. Die AUC von Candesartan bei Dialysepatienten war ähnlich der von Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion.

Leberfunktionsstörung

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 80 % in der anderen Studie (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

Amlodipin

Resorption und Verteilung

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

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Biotransformation und 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.

Weitere besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion 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 gleich. Bei älteren Patienten tendiert die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, das zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen für die untersuchte Altersgruppe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Folgenden sind die verfügbaren präklinischen Daten für die Komponenten dieser Fixdosiskombination zusammengestellt.

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

In präklinischen Studien an normotensiven neugeborenen und jungen Ratten verursachte Candesartan eine Abnahme von Körpergewicht und Herzgewicht. Wie bei adulten Tieren wird angenommen, dass diese Wirkungen 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 Candesartancilexetil in einer Dosierung von 0,2 mg/kg erhielten und zwischen 7 und 54 mal so hoch wie die Blutspiegel, die bei Kindern im Alter von 6 bis < 17 Jahren bestimmt wurden, die Candesartancilexetil-Dosen von 16 mg erhielten. Da in diesen Studien kein „No Observed Effect Level“ identifiziert wurde, ist die Sicherheitsmarge für die Auswirkungen auf das Herzgewicht und die klinische Relevanz des Ergebnisses nicht bekannt.

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System spielt bei der *In-utero*-Entwicklung der Niere eine entscheidende Rolle. Eine Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führte bei sehr jungen Mäusen zu anormaler Nierenentwicklung. Die Verabreichung von Arzneimitteln, die direkt auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, kann die normale Nierenentwicklung verändern. Deshalb haben Kinder unter einem Jahr Candesartan/Amlodipin 1A Pharma nicht zu erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

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.

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, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine verminderte Überlebensrate der Jungtiere beobachtet.

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/m²) 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/m²) 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 (8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg):

Chinolingelb (enthält Natrium) (E 104)

Eisenoxid gelb (E 172)

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Kapselhülle (16 mg/5 mg):

Chinolingelb (enthält Natrium) (E 104)

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Kapselhülle (16 mg/10 mg):

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Schwarze Druckfarbe (8 mg/10 mg, 16 mg/5 mg):

Schellack (E 904)

Eisenoxid schwarz (E 172)

Propylenglycol

konzentrierte Ammoniaklösung

Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Produkt wird in PA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen in einem Umkarton verpackt.

Eine Packung enthält 28, 56 oder 98 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

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 8 mg/5 mg – Hartkapseln Z.Nr.: 137212

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 8 mg/10 mg – Hartkapseln Z.Nr.: 137213

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 16 mg/5 mg – Hartkapseln Z.Nr.: 137214

Candesartan/Amlodipin 1A Pharma 16 mg/10 mg – Hartkapseln Z.Nr.: 137215

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.10.2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.07.2021

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig