Candesartan/HCT Actavis 8 mg/12,5 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette Candesartan/HCT Actavis 8 mg/12,5 mg enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 117,3 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Candesartan/HCT Actavis 8 mg/12,5 mg-Tabletten sind weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit Bruchrille auf einer Seite und Prägung „CH8“ auf der gleichen Seite.

Candesartan/HCT Actavis 16 mg/12,5 mg-Tabletten sind weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit Bruchrille auf einer Seite und Prägung „CH16“ auf der gleichen Seite.

Candesartan/HCT Actavis 32 mg/12,5 mg Tabletten sind weiße, ovale, bikonvexe Tabletten, 12 mm x 7 mm, mit einer Bruchrille auf beiden Seiten und einer Prägung „32/12“ auf einer Seite.

Candesartan/HCT Actavis 32 mg/25 mg Tabletten sind weiße, ovale, bikonvexe Tabletten, 12 mm x 7 mm, mit einer Bruchrille auf beiden Seiten und einer Prägung „32/25“ auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Candesartan/HCT Actavis ist angezeigt zur:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Candesartan/HCT Actavis pro Tag.

Eine Titration der Dosis der Einzelkomponenten (Candesartancilexetil und Hydrochlorothiazid) wird empfohlen. Wenn klinisch angezeigt, kann der direkte Wechsel von der Monotherapie auf Candesartan/HCT Actavis in Betracht gezogen werden. Bei einem Wechsel von einer Hydrochlorothiazid-Monotherapie wird die Titration der Dosis von Candesartancilexetil empfohlen. Candesartan/HCT Actavis kann Patienten verabreicht werden, deren Blutdruck mit einer Monotherapie mit Candesartancilexetil oder Hydrochlorothiazid oder mit niedrigeren Dosen von Candesartan/HCT Actavis nicht optimal kontrolliert werden kann (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Der Großteil der blutdrucksenkenden Wirkung wird in der Regel innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Behandlung erreicht.

Spezielle Patientengruppen:

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit intravaskulärem Volumenmangel

Bei Patienten, bei denen das Risiko eines Blutdruckabfalls besteht – zum Beispiel bei Patienten mit möglichem Volumenmangel – wird eine Dosistitration von Candesartancilexetil empfohlen (bei diesen Patienten kann eine Anfangsdosis von 4 mg Candesartancilexetil in Betracht gezogen werden).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei diesen Patienten werden Schleifendiuretika gegenüber Thiaziden vorgezogen. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min/1,73 m^2 Körperoberfläche [KOF]) wird vor der Behandlung mit Candesartan/HCT Actavis eine Dosistitration von Candesartancilexetil empfohlen (bei diesen Patienten beträgt die empfohlene Candesartancilexetil- Anfangsdosis 4 mg).

Bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m^2 KOF) ist Candesartan/HCT Actavis kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz wird vor der Behandlung mit Candesartan/HCT Actavis eine Dosistitration von Candesartancilexetil empfohlen (bei diesen Patienten beträgt die empfohlene Candesartancilexetil-Anfangsdosis 4 mg).

Candesartan/HCT Actavis ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz und/oder Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Candesartan/HCT Actavis bei Kindern zwischen Geburt und 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Es stehen keine Daten zur Verfügung.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Candesartan/HCT Actavis kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Bioverfügbarkeit von Candesartan wird durch Nahrung nicht beeinflusst.

Zwischen Hydrochlorothiazid und Nahrungsmitteln gibt es keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamid-Derivate. Hydrochlorothiazid ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Sulfonamid-Derivate.
- Zweites oder drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Bei schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m^2 KOF).
- Schwere Leberinsuffizienz und/oder Cholestase
- Refraktäre Hypokaliämie und Hyperkalzämie
- Gicht
- Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan/HCT Actavis mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktionsstörungen/Nierentransplantation

Bei diesen Patienten werden Schleifendiuretika gegenüber Thiaziden vorgezogen. Bei der Verabreichung von Candesartan/HCT Actavis -Tabletten an Patienten mit Niereninsuffizienz wird die regelmäßige Überwachung der Kalium-, Kreatinin- und Harnsäurewerte empfohlen.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Candesartan/HCT Actavis bei Patienten kurz nach einer Nierentransplantation vor.

Nierenarterienstenose

Bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder einer Arterienstenose bei Einzelniere kann es bei der Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen – einschließlich Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs) – zu einem Anstieg des Blutharnstoffs und des Serum-Kreatinins kommen.

Intravaskulärer Volumenmangel

Wie für andere Substanzen beschrieben, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann es bei Patienten mit intravaskulärem Volumenmangel und/oder Natriummangel zu einer symptomatischen Hypotonie kommen. Daher wird die Anwendung von Candesartan/HCT Actavis nicht empfohlen, solange dieser Zustand nicht korrigiert wurde.

Anästhesie und Operationen

Aufgrund einer Blockade des Renin-Angiotensin-Systems kann es während einer Narkose oder Operation bei Patienten, die mit AIIRAs behandelt werden, zu einer Hypotonie kommen. Sehr selten kann eine Hypotonie so schwer sein, dass die intravenöse Verabreichung von Flüssigkeit und/oder Vasopressoren erforderlich ist.

Leberfunktionsstörungen

Bei der Verabreichung von Thiaziden an Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder fortschreitenden Lebererkrankungen ist Vorsicht geboten, da geringe Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts zum hepatischen Koma führen können. Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Candesartan/HCT Actavis bei Patienten mit Leberinsuffizienz vor.

Aorten- und Mitralklappenstenose (obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie)

Wie mit anderen Vasodilatatoren ist bei Patienten mit hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose oder mit einer obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie Vorsicht geboten.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen generell nicht auf blutdrucksenkende Substanzen an, die über die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wirken. Daher wird die Anwendung von Candesartan/HCT Actavis bei solchen Patienten nicht empfohlen.

Störungen des Elektrolythaushalts

Es sollte in geeigneten Abständen eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte durchgeführt werden. Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können ein Ungleichgewicht im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt verursachen (Hyperkalzämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie und hypochlorämische Alkalose).

Thiaziddiuretika können die Ausscheidung von Calcium im Urin verringern und zu einer vorübergehenden geringen Erhöhung des Serum-Calciums führen. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Anzeichen für eine versteckte Schilddrüsenüberfunktion sein. Thiazide sollten vor einer Überprüfung der Nebenschilddrüsenfunktion abgesetzt werden.

Hydrochlorothiazid erhöht dosisabhängig die Ausscheidung von Kalium im Urin, wodurch es zu einer Hypokaliämie kommen kann. Diese Wirkung von Hydrochlorothiazid scheint in Kombination mit Candesartancilexetil weniger auffällig. Bei Patienten mit Leberzirrhose, mit rascher Diurese und bei Patienten, bei denen keine ausreichende, orale Aufnahme von Elektrolyten gegeben ist, oder die gleichzeitig mit Kortikosteroiden bzw. mit adrenocorticotropem Hormon (ACTH) behandelt werden, kann das Risiko für eine Hypokaliämie erhöht sein.

Die Behandlung mit Candesartancilexetil kann eine Hyperkaliämie verursachen, insbesondere bei Patienten

mit Herzinsuffizienz und/oder Niereninsuffizienz. Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan/HCT Actavis und kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzprodukten oder anderen Arzneimitteln, die mit einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels verbunden sind (z. B. Heparin-Natrium), kann zu erhöhten Kaliumkonzentrationen im Serum führen. Je nach Bedarf sollte der Kaliumwert kontrolliert werden.
Thiazide führen zur erhöhten Magnesiumausscheidung im Urin, die eine Hypomagnesiämie zur Folge haben kann.

Metabolische und endokrine Effekte

Die Behandlung mit einem Thiaziddiuretikum kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Möglicherweise ist bei Antidiabetika, einschließlich Insulin, eine Dosisanpassung erforderlich. Während einer Behandlung mit Thiaziden kann ein latenter Diabetes mellitus manifest werden. Erhöhte Cholesterin- und Triglyzeridwerte werden mit der Thiaziddiuretika-Behandlung in Zusammenhang gebracht. Mit den in Candesartan/HCT Actavis enthaltenen Dosen wurden nur minimale Auswirkungen beobachtet. Thiaziddiuretika erhöhen die Harnsäurekonzentration im Serum und können bei empfindlichen Patienten Gicht auslösen.

Lichtempfindlichkeit

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Thiaziddiuretika wurde über Lichtempfindlichkeitsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls es zu Lichtempfindlichkeitsreaktionen kommen sollte, wird ein Abbruch der Behandlung empfohlen. Ist eine erneute Aufnahme der Behandlung erforderlich, wird der Schutz von Hautbereichen, die der Sonne oder künstlichem UVA-Licht ausgesetzt sind, empfohlen.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit AIIRAs sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

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, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.
ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Allgemeines

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion vorwiegend von der Aktivität des Renin- Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen (z. B. Patienten mit schwerer Stauungsherzinsuffizienz oder mit einer renalen Grunderkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose), geht eine Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen – einschließlich AIIRAs – mit akuter Hypotonie, Urämie, Oligurie oder selten akutem Nierenversagen einher. Wie mit allen blutdrucksenkenden Substanzen kann eine übermäßige Reduzierung des Blutdrucks bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder arteriosklerotischen zerebrovaskulären Erkrankungen zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen. Überempfindlichkeitsreaktionen auf Hydrochlorothiazid können bei Patienten unabhängig von einer Vorgeschichte von Allergien oder Asthma bronchiale auftreten, sind jedoch bei anamnestisch vorbelasteten Patienten wahrscheinlicher.
Es wurde über die Möglichkeit einer Exazerbation oder Aktivierung von systemischem Lupus erythematodes im Zusammenhang mit der Anwendung von Thiaziddiuretika berichtet.
Die antihypertensive Wirkung von Candesartan/HCT Actavis könnte durch andere blutdrucksenkende Substanzen verstärkt werden.
Dieses Arzneimittel enthält Lactose als sonstigen Bestandteil. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Candesartan/HCT Actavis nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Substanzen wurden in klinischen Pharmakokinetik-Studien untersucht: Warfarin, Digoxin, orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol/Levonorgestrel), Glibenclamid und Nifedipin. In diesen Studien wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.
Es ist zu erwarten, dass der durch Hydrochlorothiazid bedingte kaliumsenkende Effekt durch andere Arzneimittel, die mit einem Kaliumverlust und einer Hypokaliämie einhergehen (z. B. andere Kalium ausschwemmende Diuretika, Abführmittel, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G-Natrium, Salicylsäurederivate, Steroide, ACTH), verstärkt wird.
Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan/HCT Actavis und kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzprodukten oder anderen Arzneimitteln, die mit einer Erhöhung des Serumkali-

umspiegels verbunden sind (z. B. Heparin- Natrium), kann zu erhöhten Kaliumkonzentrationen im Serum führen. Je nach Bedarf sollte der Kaliumwert kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).
Eine diureseinduzierte Hypokaliämie und Hypomagnesiämie prädisponiert für die möglichen kardiotoxischen Wirkungen von Digitalisglykosiden und Antiarrhythmika. Bei der Verabreichung von Candesartan/HCT Actavis mit derartigen Arzneimitteln bzw. mit den folgenden Arzneimitteln, die Torsades de pointes auslösen könnten, ist eine regelmäßige Überwachung der Kaliumwerte im Serum empfehlenswert:

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

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium mit ACE-Hemmern (ACE = Angiotensin Converting Enzym) oder mit Hydrochlorothiazid wurde über reversible Erhöhungen der Serumlithiumkonzentration und der Lithiumtoxizität berichtet. Eine ähnliche Wirkung wurde auch mit AIIRAs beobachtet. Die Anwendung von Candesartan und Hydrochlorothiazid mit Lithium wird nicht empfohlen. Muss eine solche Kombination verabreicht werden, wird die sorgfältige Überwachung der Lithiumkonzentration im Serum empfohlen.
Bei gleichzeitiger Verabreichung von AIIRAs mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) (einschließlich selektiver COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure [> 3 g/Tag] und nichtselektiver NSAR), kann es zur Abschwächung der antihypertensiven Wirkung kommen.
Wie bei den ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Anwendung von AIIRAs und NSAR zu einem erhöhten Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens und zu einem Anstieg der Serumkaliumwerte führen, insbesondere bei Patienten mit bestehender schlechter Nierenfunktion. Bei kombinierter Verabreichung ist Vorsicht geboten, insbesondere bei älteren Patienten. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein; zudem sollte die Überwachung der Nierenfunktion zu Beginn einer Begleitmedikation und danach in regelmäßigen Abständen erwogen werden.
Die diuretische, natriuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Hydrochlorothiazid wird durch NSAR abgeschwächt.
Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).
Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird durch Colestipol oder Colestyramin verringert.
Die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien (z. B. Tubocurarin) kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.
Thiaziddiuretika können die Calciumkonzentrationen im Serum aufgrund einer verringerten Ausscheidung erhöhen. Wenn Calcium- oder Vitamin-D-Präparate verschrieben werden müssen, sollten die Calciumkonzentrationen im Serum überwacht und die Dosierung entsprechend angepasst werden.
Die blutzuckersteigernde Wirkung von Betablockern und Diazoxid kann durch Thiazide unter Umständen verstärkt werden.
Anticholinerge Substanzen (z. B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von Thiaziddiuretika durch eine verringerte gastrointestinale Motilität und Magenentleerungsrate erhöhen.
Thiazide können das Risiko von durch Amantadin verursachten Nebenwirkungen erhöhen.
Thiazide können die renale Ausscheidung zytotoxischer Arzneimitteln (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und somit ihre myelosuppressive Wirkung erhöhen.
Eine posturale Hypotonie kann durch die gleichzeitige Aufnahme von Alkohol, Barbituraten oder Anästhetika verstärkt werden.
Die Behandlung mit einem Thiaziddiuretikum kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Möglicherweise ist bei Antidiabetika, einschließlich Insulin, eine Dosisanpassung erforderlich. Bei der Anwendung von Metformin ist aufgrund des Risikos einer Laktatazidose, die im Zusammenhang mit einer durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung entstehen kann, Vorsicht geboten.
Hydrochlorothiazid kann die arterielle Reaktion auf blutdrucksteigernde Amine (z. B. Adrenalin) verringern, jedoch nicht so, dass eine blutdrucksteigernde Wirkung ausgeschlossen ist.
Hydrochlorothiazid kann das Risiko einer akuten Niereninsuffizienz erhöhen, insbesondere bei hohen Dosen jodhaltiger Kontrastmittel.
Eine gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und gichtartiger Komplikationen erhöhen.
Eine gleichzeitige Behandlung mit Baclofen, Amifostin, trizyklischen Antidepressiva oder Neuroleptika könnte zu einer Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung führen und eine Hypotonie auslösen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs)
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 ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative blutdrucksenkende Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden. 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) hat (siehe Abschnitt 5.3).
Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.
Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Hydrochlorothiazid
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.
Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.
Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.
Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorohiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.
Stillzeit:
Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs)
Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Candesartan/HCT Actavis in der Stillzeit vorliegen, wird Candesartan/HCT Actavis nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.
Hydrochlorothiazid
Hydrochlorothiazid wird in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von Candesartan/HCT Actavis während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Candesartan/HCT Actavis während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass während der Behandlung mit Candesartan/HCT Actavis gelegentlich Benommenheit oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien mit Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid waren Nebenwirkungen leicht und vorübergehender Natur. Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren mit Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid (2,3 – 3,3%) und Placebo (2,7 – 4,3%) ähnlich.
In klinischen Studien mit Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid wurden nur solche Nebenwirkungen berichtet, die bereits zuvor mit Candesartancilexetil und/oder Hydrochlorothiazid beobachtet worden waren.
In der nachfolgenden Tabelle sind die in klinischen Studien und in der Anwendungsbeobachtung gemeldeten Nebenwirkungen mit Candesartancilexetil aufgelistet. In einer gepoolten Analyse klinischer Studiendaten von Hochdruckpatienten wurden Nebenwirkungen von Candesartancilexetil durch das Merkmal definiert, dass die Inzidenz von Nebenwirkungen mit Candesartancilexetil mindestens 1% höher lag als die Inzidenz mit Placebo.
Die in Abschnitt 4.8 verwendeten Häufigkeiten sind:
Sehr häufig: ≥ 1/10
Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10

Gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten: ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten: < 1/10.000
Nicht bekannt: Häufigkeit aufgrund 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	Benommenheit/Schwindel, Kopfschmerz
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr selten	Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Erhöhte Leberenzymwerte, Störungen der Leberfunktion 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	Niereninsuffizienz, einschließlich Nierenversagen bei empfindlichen Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

In der nachfolgenden Tabelle sind Nebenwirkungen der Monotherapie mit Hydrochlorothiazid – üblicherweise in Dosen von 25 mg oder mehr – aufgelistet.

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkung***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Leukopenie, Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, Knochenmarkdepression, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperglykämie, Hyperurikämie, Störungen des Elektrolythaushalts (einschließlich Hyponatriämie und Hypokaliämie)
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	Schlafstörungen, Depression, Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Benommenheit, Schwindel
	Selten	Parästhesien
Augenerkrankungen	Selten	Vorübergehendes Verschwommensehen
	Nicht bekannt	Akute Myopie, akutes Engwinkelglaukom
	Nicht bekannt	Akute Myopie, akutes Engwinkelglaukom
Herzerkrankungen	Selten	Herzrhythmusstörungen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Orthostatische Hypotonie
	Selten	Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, Vaskulitis der Haut)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Atemnotsyndrom (einschließlich Pneumonitis und Lungenödeme)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Anorexie, Appetitlosigkeit, Magenreizung, Diarrhö, Obstipation
	Selten	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Ikterus (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Ausschlag, Urtikaria, Lichtempfindlichkeitsreaktionen
	Selten	Toxische epidermale Nekrolyse, Hautreaktionen ähnlich einem Lupus erythematodes, erneute Aktivierung eines kutanen Lupus erythematodes
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Selten	Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Glykosurie
	Selten	Nierenfunktionsstörungen, interstitielle Nephritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schwäche
	Selten	Fieber
Untersuchungen	Häufig	Anstieg der Cholesterin- und Triglyzeridwerte
	Selten	Anstieg des Blutharnstoffs und des Kreatinins im Serum

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome
Basierend auf pharmakologischen Überlegungen sind als Hauptsymptome einer Überdosierung von Candesartancilexetil eine symptomatische Hypotonie und Schwindel zu erwarten. In einzelnen Fallberichten einer Überdosierung (bis zu 672 mg Candesartancilexetil) erholten sich die Patienten ohne Zwischenfälle.
Das Hauptsymptom einer Überdosierung von Hydrochlorothiazid ist der akute Verlust von Flüssigkeiten und Elektrolyten. Zudem können Symptome wie Schwindel, Hypotonie, Durst, Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmie, Sedierung/Bewusstseinstrübungen und Muskelkrämpfe beobachtet werden.
Maßnahmen
Zur Behandlung einer Überdosierung mit Candesartan/HCT Actavis liegen keine spezifischen Informationen vor. In Fällen einer Überdosierung werden jedoch folgende Maßnahmen empfohlen.
Falls angezeigt, kann ein induziertes Erbrechen oder eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Falls es zu einer symptomatischen Hypotonie kommt, sollten Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung ergriffen und die Vitalzeichen überwacht werden. Der Patient sollte in Rückenlage mit angehobenen Beinen positioniert werden. Falls dies noch nicht ausreicht, sollte das Plasmavolumen durch die Infusion von isotonischer Kochsalzlösung erhöht werden. Der Serumelektrolyt- und Säurehaushalt sollte kontrolliert und bei Bedarf korrigiert werden. Falls die zuvor genannten Maßnahmen nicht ausreichen, können sympathomimetische Arzneimittel verabreicht werden.
Candesartan kann durch Hämodialyse nicht entfernt werden. Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika;
ATC-Code: C09DA06
Angiotensin-II ist das primär vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt bei der Pathophysiologie der Hypertonie und anderen kardiovaskulären Erkrankungen eine Rolle. Zudem ist es an der Pathogenese der Organhypertrophie und an der Schädigung des Endorgans beteiligt. Die wichtigsten physiologischen Auswirkungen von Angiotensin-II – zum Beispiel Vasokonstriktion, Aldosteron-Stimulation, Regulierung des Salz- und Wasserhaushalts sowie die Stimulation des Zellwachstums – werden über den Typ-1-Rezeptor (AT_1) vermittelt.
Candesartancilexetil ist ein Prodrug, das während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt durch Esterhydrolyse schnell in den aktiven Wirkstoff, Candesartan, umgewandelt wird. Candesartan ist ein für den AT_1 Rezeptor selektiver AIIRA, der stark an den Rezeptor bindet und langsam von ihm dissoziiert. Es hat keine agonistische Wirkung.
Candesartan hat keinen Einfluss auf ACE oder andere Enzyme, die normalerweise mit der Anwendung von ACE-Hemmern verbunden sind. Da keine Auswirkung auf den Abbau von Kininen oder auf den Stoffwechsel anderer Substanzen (wie zum Beispiel Substanz P) besteht, ist das Auftreten von Husten im Zusammenhang mit AIIRAs eher unwahrscheinlich. In kontrollierten klinischen Studien, in denen Candesartancilexetil mit ACE-Hemmern verglichen wurde, war die Inzidenz von Husten bei Patienten mit Candesartancilexetil geringer. Candesartan bindet sich weder an andere für die kardiovaskuläre Regulation wichtige Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, noch blockiert es diese. Der Antagonismus des AT_1-Rezeptors führt zu einem dosisabhängigen Anstieg der Plasmareninwerte, der Konzentrationen von Angiotensin-I und Angiotensin-II sowie zu einer Verringerung der Aldosteronkonzentration im Plasma.
Die Auswirkungen von 8 – 16 mg (mittlere Dosis: 12 mg) Candesartancilexetil einmal täglich auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden in einer randomisierten klinischen Studie mit 4.937 älteren Pati-

enten (im Alter von 70 – 89 Jahren; 21% im Alter von 80 Jahren oder mehr) mit leichter bis mäßiger Hypertonie untersucht, die im Schnitt 3,7 Jahre lang nachbeobachtet wurden (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Die Patienten erhielten entweder Candesartan oder Placebo, sowie bei Bedarf eine zusätzliche blutdrucksenkende Behandlung. Der Blutdruck in der Candesartan-Gruppe verringerte sich von 166/90 auf 145/80 mmHg und in der Kontrollgruppe von 167/90 auf 149/82 mmHg. Beim primären Endpunkt – schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, nicht-tödlicher Schlaganfall und nicht-tödlicher Myokardinfarkt) – bestand kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Candesartan-Gruppe kam es zu 26,7 Ereignissen pro 1.000 Patientenjahren im Vergleich zu 30,0 Ereignissen pro 1.000 Patientenjahren in der Kontrollgruppe (relatives Risiko 0,89; 95 %-KI 0,75-1,06; p = 0,19).
Hydrochlorothiazid hemmt die aktive Rückresorption von Natrium, hauptsächlich in den distalen Nierentubuli, und fördert die Ausscheidung von Natrium, Chlorid und Wasser. Die renale Ausscheidung von Kalium und Magnesium steigt dosisabhängig an, während Calcium in größerem Ausmaß rückresorbiert wird. Hydrochlorothiazid verringert Plasmavolumen und extrazelluläre Flüssigkeit und reduziert Herzleistung und Blutdruck. Während einer Langzeitbehandlung trägt der reduzierte periphere Widerstand zur Absenkung des Blutdrucks bei.
Große klinische Studien haben gezeigt, dass eine Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität senkt.
Die antihypertensive Wirkung von Candesartan und Hydrochlorothiazid ist additiv.
Bei Patienten mit Hypertonie führen Tabletten mit Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid zu einer dosisabhängigen und langfristig anhaltenden Reduzierung des arteriellen Blutdrucks ohne reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz. Es gibt keine Hinweise auf eine schwere oder übermäßige Hypotonie nach der ersten Dosis oder auf Rebound-Effekte nach dem Absetzen der Behandlung. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid-Tabletten tritt die blutdrucksenkende Wirkung in der Regel innerhalb von 2 Stunden ein. Unter kontinuierlicher Behandlung wird ein Großteil der Blutdruckabsenkung innerhalb von vier Wochen erreicht und bei langfristiger Behandlung aufrechterhalten. Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid-Tabletten (einmal täglich) ermöglichen eine wirksame und verträgliche Blutdruckabsenkung über 24 Stunden, bei geringen Unterschieden zwischen maximaler und minimaler Wirkung während des Dosierungsintervalls. In einer doppelblinden randomisierten Studie verringerten Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid-Tabletten (16 mg/12,5 mg einmal täglich) den Blutdruck signifikant stärker und verhalfen signifikant mehr Patienten zu einem kontrollierten Blutdruck als die Kombination Losartan/Hydrochlorothiazid (50 mg/12,5 mg einmal täglich).
In doppelblinden, randomisierten Studien waren die Inzidenz von Nebenwirkungen, insbesondere Husten, während der Behandlung mit Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid niedriger als während der Behandlung mit Kombinationen aus ACE-Hemmern und Hydrochlorothiazid.
In zwei klinischen Studien (randomisiert, doppelblind, Placebokontrolliert in parallelen Gruppen) mit 275 und 1.524 randomisierten Patienten führten Kombinationen von Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid (32 mg/ 12,5 mg und 32 mg/25 mg) zu einer Reduzierung des Blutdrucks um 22/15 mmHg bzw. 21/14 mmHg und waren damit signifikant wirksamer als die jeweiligen Einzelkomponenten.
In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Parallelgruppenstudie mit 1.975 randomisierten Patienten, die mit 32 mg Candesartancilexetil einmal täglich nicht optimal eingestellt werden konnten, führte die Hinzunahme von 12,5 mg oder 25 mg Hydrochlorothiazid zu einer zusätzlichen Reduzierung des Blutdrucks. Die Kombination aus Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid war in der Dosierung 32 mg/25 mg signifikant wirksamer als in der Dosierung 32 mg/12,5 mg, und die mittlere Absenkung des Blutdrucks betrug insgesamt 16/10 mmHg bzw. 13/9 mmHg.
Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid zeigt bei den Patienten, unabhängig von Alter und Geschlecht, eine ähnliche Wirkung.
Zur Anwendung von Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit Nierenerkrankungen/Nephropathie, reduzierter linksventrikulärer Funktion/Stauungsherzinsuffizienz und nach Myokardinfarkt liegen derzeit keine Daten vor.
In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET" [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D" [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.
Die „ONTARGET"-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.
Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die gemeinsame Verabreichung von Candesartancilexetil und Hydrochlorothiazid hat keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik der jeweils anderen Substanz.

Resorption und Verteilung

Candesartancilexetil

Nach oraler Anwendung wird Candesartancilexetil in den Wirkstoff Candesartan umgewandelt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Candesartan nach Verabreichung einer oralen Lösung von Candesartancilexetil beträgt etwa 40%. Die relative Bioverfügbarkeit einer Candesartancilexetil-Tablette im Vergleich mit dieser oralen Lösung liegt bei etwa 34%, mit einer äußerst geringen Variabilität. Die mittleren Spitzenkonzentrationen (C_{max}) werden innerhalb von 3 – 4 Stunden nach der Einnahme der Tablette erreicht. Die Serumkonzentration von Candesartan nimmt innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs mit ansteigender Dosis linear zu. Bei der Pharmakokinetik von Candesartan wurden keine geschlechtsbedingten Unterschiede beobachtet. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) für Candesartan wird durch Nahrungsmittel nicht signifikant beeinflusst.

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

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird aus dem Gastrointestinaltrakt rasch resorbiert, bei einer absoluten Bioverfügbarkeit von etwa 70%. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme steigt die Resorption um etwa 15% an. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und ausgeprägten Ödemen kann die Bioverfügbarkeit verringert sein.

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

Biotransformation und Ausscheidung

Candesartancilexetil

Candesartan wird hauptsächlich unverändert über Urin und Galle und nur zu einem geringen Anteil über den Leberstoffwechsel (CYP2C9) ausgeschieden. Die vorliegenden Wechselwirkungsstudien zeigen keine Auswirkungen auf CYP2C9 und CYP3A4. Basierend auf in-vitro-Daten sind in vivo keine Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zu erwarten, deren Verstoffwechselung von den Cytochrom-P450-Isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4 abhängig ist. Die terminale Halbwertszeit ($t_{½}$) von Candesartan beträgt etwa 9 Stunden. Nach Verabreichung mehrerer Dosen kommt es zu keiner Anreicherung. Wird Candesartancilexetil in Kombination mit Hydrochlorothiazid verabreicht, bleibt die Halbwertszeit von Candesartan unverändert (etwa 9 h). Im Vergleich zur Monotherapie kommt es nach wiederholter Verabreichung von Candesartan zu keiner zusätzlichen Anreicherung.

Die Gesamtplasmaclearance von Candesartan liegt bei etwa 0,37 ml/min/kg, die renale Clearance bei etwa 0,19 ml/min/kg. Die renale Elimination von Candesartan erfolgt sowohl durch die glomeruläre Filtration als auch durch die aktive tubuläre Sekretion. Nach einer oralen Dosis von ^{14}C-markiertem Candesartancilexetil werden im Urin etwa 26% der Dosis als Candesartan und 7% als inaktiver Metabolit ausgeschieden, während in den Fäzes 56% der Dosis in Form von Candesartan und 10% als inaktiver Metabolit nachgewiesen werden.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern nahezu vollständig unverändert durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Die terminale $t_{½}$ von Hydrochlorothiazid beträgt etwa 8 Stunden. Etwa 70% einer oralen Dosis werden innerhalb von 48 Stunden im Urin ausgeschieden. Wird Hydrochlorothiazid in Kombination mit Candesartancilexetil verabreicht, bleibt die Halbwertszeit von Hydrochlorothiazid unverändert (etwa 8 h). Im Vergleich zur Monotherapie kommt es nach wiederholter Verabreichung von Hydrochlorothiazid zu keiner zusätzlichen Anreicherung.

Pharmakokinetik in speziellen Patientengruppen:

Candesartancilexetil

Bei älteren Patienten (über 65 Jahren) sind C_{max} und AUC von Candesartan im Vergleich zu jüngeren Patienten um etwa 50% bzw. 80% größer. Allerdings sind Ansprechen des Blutdrucks und Inzidenz von Nebenwirkungen nach der Einnahme von Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid-Tabletten bei jüngeren und älteren Patienten ähnlich (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Niereninsuffizienz sind C_{max} und AUC von Candesartan nach wiederholter Einnahme im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um etwa 50% bzw. 70% grö-

ßer; allerdings waren die terminale $t_{½}$ unverändert. Die entsprechenden Veränderungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz betrugen etwa 50% und 110%. Die terminale $t_{½}$ von Candesartan war bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz in etwa verdoppelt. Die Pharmakokinetik bei Hämodialyse-Patienten war ähnlich der bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz.
In zwei Studien, in die Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz aufgenommen wurden, gab es eine Vergrößerung der durchschnittlichen AUC von Candesartan von etwa 20% in der einen bzw. 80% in der anderen Studie (siehe Abschnitt 4.2). Zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Erfahrungen vor.
Hydrochlorothiazid
Die terminale $t_{½}$ von Hydrochlorothiazid war bei Patienten mit Niereninsuffizienz verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Im Vergleich zu den toxikologischen Daten der Einzelkomponenten ergaben sich für die Kombination keine qualitativ neuen Ergebnisse. In präklinischen Sicherheitsstudien zeigte Candesartan bei Verabreichung von hohen Dosen an Mäuse, Ratten, Hunde und Affen Auswirkungen auf die Nieren und auf die Parameter roter Blutkörperchen. Candesartan führte zu einer Reduktion von Parametern roter Blutkörperchen (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Candesartan zeigte Auswirkungen auf die Nieren (zum Beispiel Regeneration, Dilatation und Basophilie in den Tubuli; erhöhte Plasmakonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin), die aufgrund der Blutdruckabsenkung und der damit verbundenen Veränderung der Nierendurchblutung sekundärer Natur sein könnten. Durch die Kombination mit Hydrochlorothiazid verstärkt sich die Nephrotoxizität von Candesartan. Zudem induziert Candesartan eine Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen. Diese Veränderungen werden der pharmakologischen Wirkung von Candesartan zugerechnet und als klinisch wenig relevant angesehen.
In späteren Schwangerschaftsabschnitten wurde mit Candesartan eine Fetotoxizität beobachtet. Durch die Hinzunahme von Hydrochlorothiazid kam es in Untersuchungen der fetalen Entwicklung bei Ratten, Mäusen oder Kaninchen zu keinen signifikanten Veränderungen der Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.6).
Candesartan und Hydrochlorothiazid zeigen bei sehr hohen Konzentrationen/Dosen jeweils eine genotoxische Wirkung. Daten aus Genotoxizitätstests (in-vitro und in-vivo) weisen darauf hin, dass Candesartan und Hydrochlorothiazid unter klinischen Anwendungsbedingungen wohl keine mutagene oder klastogene Wirkung haben.
Es gab keine Hinweise darauf, dass eine der beiden Substanzen karzinogen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Hyprolose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Triethylcitrat

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre.
Tablettenbehältnis:
Haltbarkeit nach dem 1. Öffnen: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Candesartan/HCT Actavis 8 mg/12,5 mg und Candesartan/HCT Actavis 16 mg/12,5 mg:
PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackung.
Packungsgrößen:
7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98, 100 Tabletten
Candesartan/HCT Actavis 32 mg/12,5 mg und Candesartan/HCT Actavis 32 mg/25 mg Tabletten
PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackung.
Tablettenbehältnis (HDPE) mit oder ohne kindergesicherten Twist-Off-Verschluss (PP) mit Silicagel als Trockenmittel.
Packungsgrößen:
Blisterpackung: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100 Tabletten
Tablettenbehältnis: 30, 90, 250 Tabletten
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 besei-

tigen.

7. Inhaber der Zulassung:

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 - 78
220 Hafnarfjördur
Island

8. Zulassungsnummer

1–31300

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18. Mai 2012 / 23. Dezember 2015

10. Stand der Information

Dezember 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.