Candesartan 1A Pharma 16 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette enthält 16 mg Candesartancilexetil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 139,14 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Candesartan 1A Pharma 4 mg-Tabletten: weiße, runde, bikonvexe Tablette mit der Prägung „4“ auf der einen und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Candesartan 1A Pharma 8 mg-Tabletten: pinkfarbene, marmorierte, runde, bikonvexe Tablette mit der Prägung „8“ auf der einen und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Candesartan 1A Pharma 16 mg-Tabletten: pinkfarbene, marmorierte, runde, bikonvexe Tablette mit der Prägung „16“ auf der einen und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Candesartan 1A Pharma 32 mg-Tabletten: pinkfarbene, marmorierte, runde, bikonvexe Tablette mit der Prägung „32“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Candesartan 1A Pharma ist angezeigt zur:

- Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren.
- Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 40 %), wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten, die trotz optimaler Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung bei Hypertonie

Die empfohlene Anfangsdosis und die übliche Erhaltungsdosis von Candesartan 1A Pharma sind 8 mg einmal täglich. Der Großteil der antihypertensiven Wirkung wird innerhalb von 4 Wochen erlangt. Bei einigen Patienten, deren Blutdruck nicht hinreichend kontrolliert ist, kann die Dosis auf 16 mg einmal täglich und bis zu einem Maximum von 32 mg einmal täglich erhöht werden. Die Behandlung sollte gemäß dem Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden.

Candesartan 1A Pharma kann auch gemeinsam mit anderen Antihypertensiva (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1) verabreicht werden. Bei zusätzlicher Gabe von Hydrochlorothiazid zu verschiedenen Dosen von Candesartan 1A Pharma hat sich eine additive antihypertensive Wirkung gezeigt.

Ältere Patientengruppe

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Anwendung bei Patienten mit intravaskulärem Volumenmangel

Für Patienten mit einem Hypotenierisiko, wie z.B. Patienten mit möglichem Volumenmangel, kann eine Anfangsdosis von 4 mg in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Anfangsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, einschließlich Hämodialyse-Patienten, ist 4 mg. Die Dosis sollte gemäß dem Ansprechen titriert werden.

Bei Patienten mit sehr schwerer Nierenfunktionsstörung oder mit Nierenfunktionsstörung im Endstadium ($Cl_{Kreatinin}$ <15 ml/min) liegen begrenzte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Anfangsdosis von 4 mg einmal täglich empfohlen. Die Dosis kann gemäß dem Ansprechen angepasst werden. Candesartan 1A Pharma ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion und/oder Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Patienten mit schwarzer Hautfarbe

Der antihypertensive Effekt von Candesartan ist bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger ausgeprägt als bei Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe. Infolgedessen kann zur Blutdruckkontrolle bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe eine Auftitration und eine Begleittherapie häufiger notwendig sein als bei Patienten nichtschwarzer Hautfarbe (siehe Abschnitt 5.1).

Pädiatrische Patienten
Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 18 Jahren:
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 4 mg einmal täglich.

- Für Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg: Bei Patienten deren Blutdruck nicht entsprechend reguliert wird, kann die Dosis auf ein Maximum von 8 mg täglich erhöht werden.
- Für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg: Bei Patienten deren Blutdruck nicht entsprechend reguliert wird, kann die Dosis auf 8 mg und später, falls notwendig, auf 16 mg täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierungen vom über 32 mg wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.
Die antihypertensive Wirkung wird meist innerhalb von 4 Wochen erreicht.
Bei Kindern mit möglicher intravaskulärer Volumsverringerung (z.B. bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, besonders jene, mit eingeschränkter Nierenfunktion) sollte die Behandlung mit Candesartan 1A Pharma nur unter strenger medizinischer Überwachung und in einer niedrigeren, als der allgemein üblichen Initialdosis, begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Candesartan wurde nicht bei Kindern mit einer Glomerulären-Filtrationsrate unter 30ml/min/1,73m^2 untersucht (siehe Abschnitt 4.4).
Kinder mit schwarzer Hautfarbe
Der antihypertensive Effekt von Candesartan ist bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger ausgeprägt als bei Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe.
Kinder im Alter von 1 bis 6 Jahren
Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 1 bis 6 Jahren wurde nicht untersucht. Momentan vorhandene Daten werden im Abschnitt 5.1 angeführt, jedoch können keine Empfehlungen hinsichtlich der Dosierung gegeben werden.
Candesartan 1A Pharma ist kontraindiziert bei Kindern unter einem Jahr (siehe Abschnitt 4.3).
Dosierung bei Herzinsuffizienz
Die übliche empfohlene Anfangsdosis von Candesartan 1A Pharma ist 4 mg einmal täglich. Die Auftitration bis zur Zieldosis von 32 mg einmal täglich (Maximaldosis) oder bis zur verträglichen Höchstdosis erfolgt durch Dosisverdopplung in Intervallen von mindestens 2 Wochen (siehe Abschnitt 4.4). Die Beurteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte immer eine Bewertung der Nierenfunktion einschließlich Überwachung des Serumkreatinins und -kaliums einschließen. Candesartan 1A Pharma kann mit anderer Herzinsuffizienz-Behandlung, einschließlich ACE-Hemmern, Betablockern, Diuretika und Digitalis oder einer Kombination dieser Arzneimittel, verabreicht werden. Candesartan 1A Pharma kann gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, ungeachtet einer optimalen Standardtherapie einer Herzinsuffizienz, wenn Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten nicht toleriert werden. Die Kombination eines ACE-Hemmers, eines kaliumsparenden Diuretikum und Candesartan 1A Pharma wird nicht empfohlen und sollte nur nach sorgfältiger Beurteilung der möglichen Nutzen und Risiken in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).
Besondere Patientengruppen
Bei älteren Patienten oder bei Patienten mit intravaskulärem Volumenmangel oder eingeschränkter Nierenfunktion oder leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.
Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Candesartan 1A Pharma bei Kindern zwischen Geburt und 18 Jahren wurde für die Behandlung von Hypertonie und Herzinsuffizienz nicht belegt. Es sind keine Daten verfügbar.
Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Candesartan 1A Pharma sollte einmal täglich mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Bioverfügbarkeit von Candesartan wird durch Nahrung nicht beeinflusst.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6). Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase.
Kinder im Alter von unter 1 Jahr (siehe Abschnitt 5.3)
Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan 1A Pharma 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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Wie bei anderen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hemmenden Substanzen können bei anfälligen Patienten, die mit Candesartan 1A Pharma behandelt werden, Veränderungen der Nierenfunktion erwartet werden.
Wenn Candesartan 1A Pharma 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 ($Cl_{Kreatinin}$ <15 ml/min) liegen begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten sollte Candesartan 1A Pharma vorsichtig und unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks titriert werden.
Die Beurteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte 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 1A Pharma wird die Überwachung des Serumkreatinins und -kaliums empfohlen. In klinischen Studien zur Herzinsuffizienz waren keine Patienten mit Serumkreatinin>265 µmol/l (>3 mg/dl) einbezogen worden.
Begleitbehandlung mit einem ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz
Bei Anwendung von Candesartan 1A Pharma in Kombination mit einem ACE-Hemmer kann sich das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere Hypotonie, Hyperkaliämie und Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens), erhöhen (siehe Abschnitt 4.8). Eine Dreifachkombination aus einem ACE-Hemmer, einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten und Candesartan wird ebenfalls nicht empfohlen. Solche Kombinationen sollen nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck angewendet werden.
ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.
Dualblockade 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 sollen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.
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 sollte Candesartan 1A Pharma bei Hämodialyse-Patienten unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks vorsichtig titriert werden.
Nierenarterienstenose
Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, einschließlich Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs), können bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose bzw. Arterienstenose einer Einzelniere den Blutharnstoff und das Serumkreatininspiegels erhöhen.
Nierentransplantation
Über die Anwendung von Candesartan 1A Pharma 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 1A Pharma 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 sollte versucht werden, den Volumenmangel zu beheben.
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 die intravenöse Gabe von Flüssigkeiten und/oder Vasopressoren gerechtfertigt ist.
Aorten- und Mitralklappenstenose (obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie)
Wie bei anderen Vasodilatatoren ist besondere Vorsicht angezeigt bei Patienten, die an hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie leiden.

Primärer Hyperaldosteronismus
Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf blutdrucksenkende Arzneimittel an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron- Systems wirken. Deshalb wird die Anwendung von Candesartan 1A Pharma bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.
Hyperkaliämie
Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan 1A Pharma mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die die Kaliumspiegel erhöhen können (z.B. Heparin), kann zu einer Erhöhung des Serumkaliums bei hypertensiven Patienten führen. Soweit erforderlich, sollte eine Kontrolle des Kaliums vorgenommen werden.
Bei Herzinsuffizienz-Patienten, die mit Candesartan 1A Pharma 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 1A Pharma wird nicht empfohlen und sollte nur nach sorgfältiger Beurteilung der möglichen Nutzen und Risiken in Erwägung gezogen werden.
Allgemeines
Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion überwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen (z. B. Patienten mit schwerer kongestiver Herzinsuffizienz oder renaler Grunderkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose), wurden akute Hypotonie, Azotämie, Oligurie und selten akutes Nierenversagen mit der Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, in Verbindung gebracht. Die Möglichkeit ähnlicher Wirkungen kann für AIIRAs nicht ausgeschlossen werden. Wie bei jedem blutdrucksenkenden Mittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer zerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.
Die antihypertensive Wirkung von Candesartan kann durch andere Arzneimittel mit blutdrucksenkenden Eigenschaften verstärkt werden, unabhängig davon, ob diese als Antihypertensivum oder für andere Inikationen verschrieben wurden.
Schwangerschaft
Die 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).
Anwendung bei pädiatrischen Patienten, inklusive Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Candesartan wurde nicht bei Kindern mit einer Glomerulären-Filtrationsrate unter 30ml/min/1,73m^2 untersucht (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Kindern mit möglicher intravaskulärer Volumsverringerung (z.B. bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, besonders jene, mit eingeschränkter Nierenfunktion) sollte die Behandlung mit Candesartan 1A Pharma nur unter strenger medizinischer Überwachung und in einer niedrigeren, als der allgemein üblichen Initialdosis, begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2).
Bei postmenarchen Patienten sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in regelmäßigen Abständen geprüft werden. Es sollte entsprechend informiert werden und/oder gegebenenfalls Maßnahmen gesetzt werden um das Risiko einer Exposition in der Schwangerschaft zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).
Besondere Warnhinweise hinsichtlich der Bestandteile
Candesartan 1A Pharma enthält Lactose. Patienten mit der seltenen angeborenen Galactoseintoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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.
Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln (z. B. Heparin), können den Kaliumspiegel erhöhen. Eine Überwachung des Kaliums sollte soweit erforderlich durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Dual-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) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).
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 Serumlithium-Spiegels empfohlen.
Wenn AIIRAs gleichzeitig mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSARs) (d.h. selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nichtselektiven NSARs) verabreicht werden, kann es zu einer Abschwächung der antihypertensiven Wirkung kommen.
Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von AIIRAs und NSARs zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion führen, einschließlich möglichem akuten Nierenversagen, und zu einem Anstieg des Serumkaliums, besonders bei Patienten mit bereits bestehender schlechter Nierenfunktion. Die Kombination sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht verabreicht werden. Die Patienten sollen ausreichend hydriert sein, und eine Überwachung der Nierenfunktion sollte nach Beginn der Begleittherapie und in regelmäßigen Abständen danach in Betracht gezogen werden.

Pädiatrische Population

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von AIIRAs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).
Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach – Anwendung von AIIRAs während des ersten Schwangerschaftstrimester vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von AIIRAs vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollen Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere 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, sollen häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keineErkenntnisse zur Anwendung von Candesartan 1A Pharma in der Stillzeit vorliegen, wird Candesartan 1A Pharma nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene und Frühgeborene gestillt werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkung von Candesartan auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, durchgeführt. Es sollte jedoch in Betracht gezogen werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit während einer Behandlung mit Candesartan 1A Pharma auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

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 der Basis der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, die mindestens 1% höher war als die Häufigkeit, die unter Placebo beobachtet wurde. Gemäß dieser Definition waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen

Schwindel/Drehschwindel, Kopfschmerzen und Atemwegsinfektionen.
Die nachstehende Tabelle zeigt Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung.
Die Häufigkeiten, welche in den Tabellen des gesamten Abschnitts 4.8 angegeben werden, 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) und sehr selten (<1/10.000).

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
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
Im Allgemeinen gab es keine klinisch wichtigen Auswirkungen von Candesartan 1A Pharma auf die Routine-Laborparameter. Wie bei anderen Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren zeigte sich ein geringfügiges Absinken des Hämoglobins. Bei Patienten, die Candesartan 1A Pharma erhalten, ist üblicherweise keine routinemäßige Überwachung der Laborwerte erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird jedoch eine regelmäßige Überwachung der Serumkalium- und Serumkreatinin-Spiegel empfohlen.
Behandlung der Herzinsuffizienz
Das Nebenwirkungsprofil von Candesartancilexetil bei herzinsuffizienten Patienten war im Einklang mit der Pharmakologie des Wirkstoffs und dem Gesundheitszustand der Patienten. Im CHARM-Studienprogramm, in dem Candesartancilexetil in Dosierungen von bis zu 32 mg (n=3803) mit Placebo (n=3796) verglichen wurde, brachen 21,0% der Candesartancilexetil-Gruppe und 16,1% der Placebo-Gruppe die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungenwaren Hyperkaliämie, Hypotonie und Einschränkung der Nierenfunktion. Diese Ereignisse traten häufiger bei Patienten über 70 Jahre, Diabetikern oder Probanden, die andere Arzneimittel erhielten, die das Renin-Angiotension-Aldosteron-System beeinflussen, insbesondere ACE-Hemmer und/oder Spironolactone, auf.
Die folgende Tabelle zeigt Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung.

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkung***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperkaliämie
	Sehr selten	Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr selten	Schwindel, Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr selten	Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Erhöhte Leberenzymwerte, Leberfunktionsstörungen oder Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr selten	Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus

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

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

Pädiatrische Population
Die Sicherheit von Candesartancilexetil wurde bei 255 hypertensiven Kindern und Jugendlichen, im Alter von 6 bis 18 Jahren, innerhalb einer 4-wöchigen Studie zur klinischen Wirksamkeit und einer einjährigen offenen Studie untersucht (siehe ‚Abschnitt 5.1). In nahezu allen Systemorganklassen lag die Häufigkeit der Nebenwirkungen innerhalb der Bandbreite zwischen „häufig“ und „gelegentlich“. Während die Art und Schwere der Nebenwirkungen jener von Erwachsenen entspricht (siehe oben angeführte Tabellen), ist die Häufigkeit aller Nebenwirkungen höher bei Kindern als bei Erwachsenen, besonders bei:

- Kopfschmerzen, Benommenheit und Infektionen der oberen Atemwege, sind „sehr häufig“ (≥ 1/10) bei Kindern und „häufig“ (≥ 1/100 bis < 1/10) bei Erwachsenen.
- Husten ist „sehr häufig“ (≥ 1/10) bei Kindern und „sehr selten“ (< 1/10.000) bei Erwachsenen
- Hautausschlag ist „häufig“ (≥ 1/100 bis < 1/10) bei Kindern und „sehr selten“ (< 1/10.000) bei Erwachsenen
- Hyperkaliämie, Hyponatriämie und eine abnormale Leberfunktion sind bei Kindern „gelegentlich“ (≥1/1.000 bis < 1/100) und „sehr selten“ (< 1/10.000) bei Erwachsen
- Sinus Arrhythmie, Nasopharyngitis, Pyrexie sind „häufig“ (≥1/100 bis <1/10) und oropharyngeale Schmerzen„sehr häufig“ (≥ 1/10) bei Kindern, wurden aber nicht bei Erwachsenen beobachtet. Jedoch sind dies vorübergehende und weitverbreitete Kinderkrankheiten.

Das Sicherheitsprofil von Candesartancilexetil bei pädiatrischen Patienten weicht nicht signifikant vom Sicherheitsprofil von Erwachsenen ab.

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

4.9 Überdosierung

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

Maßnahmen
Falls eine symptomatische Hypotonie auftritt, sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet und die Vitalzeichen überwacht werden. Der Patient sollte in Rückenlage mit hochgelagerten Beinen gebracht werden. Falls dies nicht ausreicht, sollte durch Infusion, z.B. von physiologischer Kochsalzlösung, das Plasmavolumen vergrößert werden. Falls die genannten Maßnahmen nicht ausreichen, können Sympathomimetika verabreicht werden.
Candesartan lässt sich durch Hämodialyse nicht entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein.
ATC-Code: C09C A06.
Angiotensin II ist das primäre vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt eine Rolle in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks, der Herzinsuffizienz und anderer

kardiovaskulärer Erkrankungen. Es hat darüber hinaus Bedeutung in der Pathogenese der Endorganhypertrophie und -schädigung. Die hauptsächlichen physiologischen Wirkungen von Angiotensin II, wie z. B. Vasokonstriktion, Aldosteronstimulation, Regulation der Salz- und Wasserhomöostase und Stimulation des Zellwachstums, werden über den Rezeptortyp 1 (AT_1) vermittelt.
Candesartancilexetil ist ein Prodrug, das für die oral 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 AT_1-Rezeptor selektiver AIIRA, der stark an den Rezeptor bindet und langsam von ihm dissoziiert. Es hat keine agonistische Aktivität.
Candesartan hemmt nicht das AACE, welches das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt und Bradykinin abbaut. Es hat keine Wirkung auf ACE und keine Potenzierungvon 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-(AT_1-)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 keine Hinweise 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 die antihypertensive Wirkung 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 Schwankungen 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 1268 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 angewendet wird, ist die Senkung des Blutdrucks additiv. Eine verstärkte antihypertensive Wirkung wird ebenfalls beobachtet, 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 nichtschwarzer Hautfarbe. Dies gilt ebenso für Candesartan. In einer offenen klinischen Studie mit 5156 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. Der Effekt von Candesartancilexetil 8–16 mg (durchschnittliche Dosis 12 mg) einmal täglich auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden in einer randomisierten klinischen Studie mit 4937 älteren Patienten (70 – 89 Jahre; 21% 80 Jahre und älter) mit leichter bis mäßiger Hypertonie über einen Zeitraum von durchschnittlich 3,7 Jahren beobachtet (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Die Patienten erhielten Candesartancilexetil oder Placebo und zusätzlich nach Bedarf eine andere antihypertensive Behandlung. Der Blutdruck war 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 Unterschiedeim primären Endpunkt, schwere kardiovaskuläre

Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Schlaganfall und nicht tödlicher Myokardinfarkt). In der Candesartan-Gruppe gab es 26,7 Ereignisse pro 1000 Patientenjahren gegenüber 30,0 Ereignissen pro 1000 Patientenjahren in der Kontrollgruppe (relatives Risiko 0,89; 95% KI 0,75 bis 1,06; p=0,19).

Pädiatrische Patienten

Die antihypertensiven Wirkungen von Candesartan wurde bei hypertensiven Kindernim Alter von 1 bis 6 Jahren und 6 bis 17 Jahren in zwei randomisierten, doppelblinden Studien über 4 Wochen untersucht.

Bei Kindern im Alter zwischen 1 und 6 Jahren, wurden 93 Patienten, 74% jener mit Nierenfunktionsstörung, randomisiert und erhielten eine orale Dosis von Candesartancilexetil Lösung von 0,05,0,20 oder 0,40 mg/kg einmal täglich.

Der primäre Messparameter war ein Anstieg der Veränderung des systolischen Blutdrucks als Dosisfunktion. Der systolische und der diastolische Blutdruck verringerten sich um 6,0/5,2- 12,0/11,1 mmHg vom Ausgangswert über drei Dosen von Candesartancilexetil. Da es jedoch keine Placebo-Gruppe gab, ist das tatsächliche Ausmaß der Auswirkung auf den Blutdruck, das eine eindeutige Nutzen-Risiko-Analyse in dieser Altersgruppe ermöglicht, unsicher.

Bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren wurden 240 Patienten randomisiert und erhielten entweder Placebo, niedrige, mittlere oder hohe Dosen von Candesartancilexetil im Verhältnis 1:2:2:2. Bei Kindern mit einem Körpergewicht<50 kg betrug die Dosis von Candesartancilexetil 2, 8 oder 16 mg einmal täglich. Bei Kindern mit einem Körpergewicht>50 kg betrug die Dosis von Candesartancilexetil 4, 16 oder 32 mg einmal täglich. Candesartan reduzierte den systolischen Blutdruck um 10,22 mmHg (p<0,0001) und den diastolischen Blutdruck (p=0,0029) um 6,56 mmHg im Vergleich zum Ausgangswert in konzentrierten Dosen. In der Placebo- Gruppe zeigte sich ebenso eine Verringerung des systolischen Blutdrucks (p=0,00074) um 3,667 mmHg und des diastolischen Blutdrucks (p=0,0992)um 1,80 mmHg des Ausgangswertes. Abgesehen von der großen Placebo-Wirkung, waren alle individuellen Candesartan Dosierungen (und auch konzentrierte Dosierungen) signifikant höher als das Placebo. Die maximale Reduktion des Blutdruckes bei Kindern unter und über 50 kg wurde bei 8 mg und 16 mg erreicht, die Wirkung stagnierte nach diesen Dosen.

Von den teilnehmenden waren 47% Patienten mit schwarzer Hautfarbe und 29 % waren weiblich; Durchschnittsalter +/- Standardabweichung betrug 12,9 +/-2,6 Jahre. Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren zeigten den Trend zu einer geringeren Auswirkung auf den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe als bei Patienten mit weißer Hautfarbe.

Herzinsuffizienz

Wie im Programm "Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)" nachgewiesen, senkt die Behandlung mit Candesartancilexetil bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion die Mortalität, reduziert die Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und verbessert deren Symptome.

Dieses placebo-kontrollierte, doppelblinde Studienprogramm an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHF) der NYHA-Klassen II bis IV bestand aus drei verschiedenen Studien: CHARM-Alternative (n=2028) bei Patienten mit einer LVEF ≤40%, die aufgrund einer Unverträglichkeit (meistens aufgrund von Husten, 72%) nicht mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden, CHARM-Added (n=2548) bei Patienten mit LVEF ≤40%, die mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden, und CHARM-Preserved (n=3023) bei Patienten mit LVEF >40%. Patienten mit optimaler CHF-Therapie bei Studienbeginn wurden auf Placebo oder Candesartancilexetil randomisiert (titriert von 4 mg oder 8 mg einmal täglich auf 32 mg einmal täglich oder der höchsten verträglichen Dosis; durchschnittliche Dosis 24 mg) und über einen mittleren Zeitraum von 37,7 Monaten beobachtet. Nach 6 Behandlungsmonaten waren von den Patienten, die weiterhin Candesartancilexetil einnahmen (89%), 63% auf die Zieldosierung von 32 mg eingestellt.

Bei CHARM-Alternative war der zusammengesetzte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung im Vergleich zu Placebo unter Candesartan signifikant reduziert, Hazard-ratio (HR) 0,77 (95% KI: 0,67 bis0,89; p<0,001). Dies entspricht einer Abnahme des relativen Risikos um 23%. 33% der Patienten unter Candesartan (95% KI: 30,1 bis 36,0) und 40,0 % der Patienten unter Placebo (95% KI: 37,0 bis 43,1) erreichten diesen Endpunkt, absolute Differenz 7,0 % (95% KI: 11,2 bis 2,8). Vierzehn Patienten mussten über die Dauer der Studie behandelt werden, um den Tod eines Patienten aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses bzw. eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zu verhindern. Der zusammengesetzte Endpunkt aus Gesamtmortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung war durch Candesartan ebenfalls signifikant gesenkt, HR 0,80 (95% KI: 0,70 bis 0,92; p=0,001). 36,6 % der Patienten unter Candesartan (95% KI: 33,7 bis 39,7) und 42,7 % der Patienten unter Placebo (95% KI: 39,6 bis 45,8) erreichten diesen Endpunkt, absolute Differenz 6,0% (95% KI: 10,3 bis 1,8). Sowohl die Mortalitäts- als auch die Morbiditätskomponenten (Hospitalisierung aufgrund von CHF) dieser zusammengesetzten Endpunkte trugen zu den günstigen Wirkungen von Candesartan bei. Die Behandlung mit Candesartancilexetil

führte zu einer verbesserten NYHA-Funktionsklasse (p=0,008).
Bei CHARM-Added wurde der zusammengesetzte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung im Vergleich zu Placebo unter Candesartan signifikant reduziert, HR 0,85 (95%KI: 0,75 bis 0,96; p=0,011). Dies entspricht einer Abnahme des relativen Risikos um 15%. 37,9% der Patienten unter Candesartan (95% KI: 35,2 bis 40,6) und 42,3% der Patienten unter Placebo (95% KI: 39,6 bis 45,1) erreichten diesen Endpunkt, absolute Differenz 4,4% (95% KI: 8,2 bis 0,6). Dreiundzwanzig Patienten mussten über die Dauer der Studie behandelt werden, um den Tod eines Patienten aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses bzw. eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zu verhindern. Der zusammengesetzte Endpunkt aus Gesamtmortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung wurde durch Candesartan ebenfalls signifikant gesenkt, HR 0,87 (95% KI: 0,78 bis 0,98; p=0,021). 42,2% der Patienten unter Candesartan (95% KI: 39,5 bis 45,0) und 46,1% der Patienten unter Placebo (95% KI: 43,4 bis 48,9) erreichten diesen Endpunkt, absolute Differenz 3,9% (95% KI: 7,8 bis 0,1).Sowohl die Mortalitäts- als auch die Morbiditätskomponente (Hospitalisierung aufgrund von CHF) dieser zusammengesetzten Endpunkte trugen zu der günstigen Wirkung von Candesartan bei. Die Behandlung mit Candesartancilexetil führte zu einer verbesserten NYHA-Funktionsklasse (p=0,020).
Bei CHARM-Preserved wurde keine statistisch signifikante Senkung des zusammengesetzten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung erreicht, HR 0,89 (95% KI: 0,77 bis 1,03; p=0,118).
Die Gesamtmortalität war bei getrennter Auswertung jeder der drei CHARM-Studien statistisch nicht signifikant. Allerdings wurde auch die Gesamtmortalität der Gesamtpopulation bewertet: CHARM-Alternative und CHARM-Added, HR 0,88 (95% KI: 0,79 bis 0,98; p=0,018) und alle drei Studien zusammen, HR 0,91 (95% KI: 0,83 bis 1,00; p=0,055).
Die günstigen Auswirkungen von Candesartan waren gleichbleibend, unabhängig von Alter, Geschlecht und Begleitmedikation. Candesartan war ebenfalls bei Patienten wirksam, die Betablocker und ACE-Hemmer zur gleichen Zeit einnahmen, und der Nutzen wurde unabhängig davon erzielt, ob die Patienten ACE-Hemmer in der von den Behandlungsrichtlinien empfohlenen Zieldosierung einnahmen oder nicht.
Bei Patienten mit CHF und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEF ≤40%) senkt Candesartan den systemischen Gefäßwiderstand und den pulmonalen kapillaren Druck, erhöht die Plasma-Renin-Aktivität und Angiotensin-II-Konzentration und senkt die Aldosteronspiegel.

Dualblockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS)

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET" [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D" [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE- Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.
Die „ONTARGET"–Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.
Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sollen ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.
In der „ALTITUDE"-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos 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

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 Tabletten-Formulierung verglichen mit der gleichen oralen Lösung beträgt ca. 34% mit sehr geringer Variabilität. Die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit der Tablette beträgt daher 14%. Die mittlere maximale Serumkonzentration (C_{max}) wird 3–4 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht. Die Candesartan-Serumkonzentrationen steigen innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereichs mit steigenden Dosen linear an. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Candesartan wurden nicht beobachtet. Die Fläche unter der Serumkonzentration/Zeit-Kurve (AUC) von Candesartan wird durch Nahrung nicht signifikant beeinflusst.
Candesartan wird in hohem Maße an Plasmaprotein 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 Ausscheidung

Candesartan wird hauptsächlich unverändert über Urin und Galleund nur ein 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 Substanzen 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 Fäzes wiedergefunden werden.

Pharmakokinetik bei speziellen Populationen

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 1A Pharma bei jungen und älteren Patienten ähnlich (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion stiegen die C_{max} und AUC von Candesartan während wiederholter Dosierung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um ca. 50% bzw. 70% an; $t_{1/2}$ blieb 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.
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.

Pädiatrische Patienten

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Candesartan wurden bei hypertensiven Kindern im Alter von 1 bis 6 und von 6 bis 17 Jahren in zwei einzelnen PK-Studien untersucht.
Bei den Kindern von 1 bis 6 Jahren erhielten 10 Kinder, die zwischen 10 und 25 kg wogen, eine Einzeldosis von 0,2 mg/kg als orale Suspension. Es gab keinen Zusammenhang zwischen C_{max} und AUC und dem Alter oder Gewicht.
Es wurden keine Daten zur Ausscheidung erhoben, daher ist der Zusammenhang zwischen Ausscheidung und Gewicht/Alter in dieser Altersgruppe nicht bekannt.
Bei den Kindern von 6 bis 17 Jahren erhielten 22 Kinder eine Einzel-Dosis von 16 mg. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen C_{max} und AUC und dem Alter. Jedoch besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Gewicht und C_{max} ($p=0,012$) sowie AUC ($p=0,011$). Es wurden keine Daten zur Ausscheidung erhoben, daher ist der Zusammenhang zwischen Ausscheidung und Gewicht/Alter in dieser Altersgruppe nicht bekannt.
Bei Kindern über 6 Jahren war die Exposition gleich wie bei Erwachsenen, die dieselbe Dosis erhielten.
Die Pharmakokinetik von Candesartancilexetil wurde bei pädiatrischen Patienten <1 Jahr nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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, was eine Folge der hypotensiven Wirkung sein könnte, welche zu Veränderungen der Nierendurchblutung führt. Darüber hinaus führte Candesartan zu Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen. Man nimmt an, dass diese Veränderungen durch die pharmakologische Aktivität von Candesartan verursacht werden. Für therapeutische Dosen von Candesartan beim Menschen scheint die Hyperplasie/Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen keinerlei Bedeutung zu haben.
In der späten Trächtigkeit ist eine Fetotoxizität beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.6).
In präklinischen Studien an normotensiven neugeborenen und jugendlichen Ratten verursachte Candesartan eine Verminderung des Körpergewichts und des Herzgewichts. Wie bei erwachsenen Tieren, werden diese Auswirkungen auf die pharmakologische Wirkungsweise von Candesartan zurückgeführt. Bei niedrigster Dosierung von 10 mg/kg war die Exposition von Candesartan zwischen 12 und 78 mal höher als bei Kindern zwischen 1 und 6 Jahren, die eine Dosierung von 0,2 mg/kg erhielten, und zwischen 7 bis 54 mal höher, als bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren mit einer Dosierung von 16 mg. Da kein eindeutiges „No Effect Level“ in diesen Studien identifiziert werden konnte, ist der Sicherheitsbereich für die Wirkung auf das Herzgewicht und die klinische Relevanz dieser Entdeckung unbekannt.
Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System spielt eine kritische Rolle in der Nierenentwicklung im Uterus. Eine Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System führte bei sehr jungen Mäusen zu einer abnormalen Nierenentwicklung. Die Verabreichung von Arzneimitteln die direkt auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken können eine normale Entwicklung der Nieren verändern. Deshalb sollen Kinder unter einem Jahr Candesartan nicht 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 eine Kanzerogenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat,
Maisstärke,
Povidon K-30,
Carrageen,
Croscarmellose-Natrium,
Magnesiumstearat (Ph. Eur.),
Eisenoxid rot (E172) (nur 8, 16 und 32 mg Tabletten),
Titandioxid (E171) (nur 8, 16 und 32 mg Tabletten).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
HDPE-Flaschen: Innerhalb von drei Monaten nach dem erstmaligen Öffnen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Candesartan 1A Pharma 4 mg, 8 mg und 16 mg-Tabletten
Al/Al-Blisterpackung: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 300 Tabletten.
Perforierter Al/Al-Blister zur Abgabe von Einzeldosen: 50 x 1 Tablette.
Al/Al-Blisterpackung mit Trocknungsmittel: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 300 Tabletten.
Perforierter Al/Al-Blister zur Abgabe von Einzeldosen mit Trocknungsmittel: 50 x 1 Tablette.
HDPE-Flasche mit PP-Schnappdeckel und Trocknungsmittel aus Kieselsäuregel: 30, 100 Tabletten.
Candesartan 1A Pharma 32 mg-Tabletten
Al/Al-Blisterpackung: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 300 Tabletten.
Al/Al-Blisterpackung mit Trocknungsmittel: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 300 Tabletten.
HDPE-Flasche mit PP-Schnappdeckel und Trocknungsmittel aus Kieselsäuregel: 30, 100 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. Zulassungsnummer

1–28444

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. Juli 2009

10. Stand der Information

Dezember 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.