APONTIS PHARMA

# Caramlo® 16 mg/5 mg Tabletten

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Caramlo® 16 mg/5 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 16 mg Candesartancilexetil und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Jede Tablette enthält 81,40 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße bis leicht beige, runde, zweischichtige Tabletten mit der Prägung „16“ auf einer Seite und „5“ auf der anderen Seite. Die Tablette hat einen Durchmesser von 8 ± 0,3 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Caramlo wird angewendet als Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit essenzieller Hypertonie, deren Blutdruck mit der gleichzeitigen Gabe von Amlodipin und Candesartancilexetil im selben Dosierungsbereich adäquat kontrolliert wird.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Patienten sollten die Stärke einnehmen, die Ihrer bisherigen Behandlung entspricht.
Für die üblichen Dosierungen stehen verschiedene Stärken dieses Arzneimittels zur Verfügung:
Eine tägliche Dosis von 16 mg Candesartancilexetil und 5 mg Amlodipin wird durch die Gabe von einer Tablette Caramlo 16 mg/5 mg erreicht.
Die tägliche Maximaldosis von Candesartancilexetil beträgt 32 mg und die tägliche Maximaldosis von Amlodipin beträgt 10 mg.

*Ältere Menschen (über 65 Jahre)*
Eine Dosiserhöhung sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

*Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*
Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosierungsempfehlungen vor. Caramlo ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion und/oder Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

*Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance > 15 ml/min, siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Bei mäßiger Nierenfunktionsstörung wird eine Überwachung der Kalium- und Kreatininspiegel empfohlen.

*Kinder und Jugendliche*
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Caramlo bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Hypotonie.
- Schock (einschließlich kardiogenen Schocks).
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose).
- Hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase.
- Die gleichzeitige Anwendung von Caramlo mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

*Herzinsuffizienz*
Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemen (siehe Abschnitt 5.1). Kalziumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

*Eingeschränkte Leberfunktion*
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht verabreicht werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kann eine langsame Dosistitration sowie engmaschige Überwachung notwendig sein.

*Ältere Patienten*
Bei älteren Patienten sollte die Dosierung nur mit Vorsicht erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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

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

Wenn Candesartan bei Bluthochdruck-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine regelmäßige Überwachung der Serumkalium und -kreatininspiegel empfohlen. Bei Patienten mit einer sehr schweren Nierenfunktionsstörung bzw. mit Nierenfunktionsstörung im Endstadium ($Cl_{Kreatinin}$ < 15 ml/min) liegen begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten sollte Candesartan 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 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.

*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.

*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 bei Hämodialyse-Patienten unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks vorsichtig titriert werden.

*Nierenarterienstenose*
Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, einschließ-

lich Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs), können bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose bzw. Arterienstenose einer Einzelniere den Blutharnstoff und das Serumkreatinin erhöhen.

*Nierentransplantation*
Über die Anwendung von Candesartan bei Patienten, bei denen eine Nierentransplantation vorgenommen wurde, liegen nur begrenzte klinische Daten vor.

*Hypotonie*
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann unter der Behandlung mit Candesartan eine Hypotonie auftreten. Dies kann auch bei Hypertonie-Patienten mit intravaskulärem Volumenmangel vorkommen, z. B. bei jenen, die hoch dosierte Diuretika erhalten. Bei Behandlungsbeginn ist Vorsicht geboten, und es 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 bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

*Hyperkaliämie*
Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die die Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin Cotrimoxazol auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol), 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 behandelt werden, kann eine Hyperkaliämie auftreten. Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen. Die Kombination eines ACE-Hemmers, eines kaliumsparenden Diuretikums (z. B. Spironolacton) und Candesartan wird nicht empfohlen und sollte nur nach sorgfältiger Beurteilung der möglichen Nutzen und Risiken in Erwägung gezogen werden.

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

*Allgemeines*
Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion überwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen (z. B. Patienten mit schwerer kongestiver Herzinsuffizienz oder renaler Grunderkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose), wurden akute Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder selten akutes Nierenversagen mit der Behandlung mit 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 Indikationen verschrieben wurden.

*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).

*Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile*
Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Amlodipin

*Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin*

*CYP3A4-Inhibitoren*
Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide, wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition mit einem daraus resultierenden erhöhtem Hypotonierisiko führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen, zudem kann eine Dosisanpassung notwendig werden.

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

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

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

*Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel*

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die Blutdrucksenkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel.

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

*Tacrolimus*
Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut. Um die Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei mit Tacrolimus behandelten Patienten, die Amlodipin erhalten, der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und gegebenenfalls die Tacrolimusdosis angepasst werden.

*mTOR (mechanistic target of Rapamycin)-Inhibitoren*
mTOR-Inhibitoren, wie z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3A-Substrate und Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposition erhöhen.

*Ciclosporin*
Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Ciclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patien-

ten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 % bis 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Ciclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Ciclosporin vorgenommen werden.

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

Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Candesartan

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

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

*NSARs*
Wenn AIIRAs gleichzeitig mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSARs) (d. h. selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure [> 3 g/Tag] und nichtselektiven NSARs) verabreicht werden, kann es zu einer Abschwächung der antihypertensiven Wirkung kommen.
Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von AIIRAs und NSARs zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion führen, einschließlich möglichen akuten Nierenversagens, 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 sollten ausreichend hydriert sein, und eine Überwachung der Nierenfunktion sollte nach Beginn der Begleittherapie und in regelmäßigen Abständen danach in Betracht gezogen werden.

*Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Substanzen, die den Kaliumspiegel erhöhen können*
Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln (z. B. Heparin) kann den Kaliumspiegel erhöhen. Eine Überwachung des Kaliums sollte, soweit erforderlich, durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Caramlo wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen, da keine Daten zur Verfügung stehen und das Sicherheitsprofil für Amlodipin und Candesartan bisher noch nicht bestätigt werden konnte.
Eine Anwendung während der frühen Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.
Caramlo ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert aufgrund des enthaltenen Candesartan.

*Amlodipin*
Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden. In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von 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 antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine 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 auch 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 auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit
Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat.
Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Candesartan in der Stillzeit vorliegen, werden Caramlo Tabletten 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.

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

*Candesartan*
Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Candesartancilexetil bei Ratten keine Auswirkung auf die Fertilität hatte (siehe Abschnitt 5.3).

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

Caramlo hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Falls Patienten unter Behandlung mit Caramlo an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Vorsicht ist hier angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.

## 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die zuvor bei den Einzelsubstanzen (Amlodipin oder Candesartan) berichtet wurden, können potenziell eine Nebenwirkung für Caramlo darstellen.

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Amlodipin

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Amlodipin mit diesen Häufigkeiten beobachtet und berichtet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
In jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere aufgeführt.

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Candesartan

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

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

Die Tabelle auf Seite 5 zeigt Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung. Die Häufigkeitsangaben, die in den Tabellen des gesamten Abschnitts 4.8 angegeben werden, sind: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

*Laborwerte*
Im Allgemeinen gab es keine klinisch wichtigen Auswirkungen von Candesartancilexetil auf die Routine-Laborparameter. Wie bei anderen Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren zeigte sich ein geringfügiges Absinken des Hämoglobins. Bei Patienten, die Candesartancilexetil erhalten, ist üblicherweise keine routinemäßige Überwachung der Laborwerte erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird jedoch eine regelmäßige Überwachung der Serumkalium- und Serumkreatininspiegel empfohlen.

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 dem

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkung |
|---|---|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Sehr selten | Leukozytopenie, Thrombozytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems | Sehr selten | Allergische Reaktionen |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Sehr selten | Hyperglykämie |
| Psychiatrische Erkrankungen | Gelegentlich | Depression, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Schlaflosigkeit |
| | Selten | Verwirrung |
| Erkrankungen des Nervensystems | Häufig | Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung) |
| | Gelegentlich | Tremor, Geschmacksstörungen, Synkope, Hypästhesien, Parästhesien |
| | Sehr selten | Erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie |
| | Nicht bekannt | Extrapyramidale Erkrankung |
| Augenerkrankungen | Häufig | Sehstörungen (einschließlich Diplopie) |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Gelegentlich | Tinnitus |
| Herzerkrankungen | Häufig | Palpitationen |
| | Gelegentlich | Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern) |
| | Sehr selten | Myokardinfarkt |
| Gefäßerkrankungen | Häufig | Hautrötung mit Wärmegefühl |
| | Gelegentlich | Hypotonie |
| | Sehr selten | Vaskulitis |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig | Dyspnoe |
| | Gelegentlich | Husten, Rhinitis |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Häufig | Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung) |
| | Gelegentlich | Erbrechen, Mundtrockenheit |
| | Sehr selten | Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Sehr selten | Hepatitis, Ikterus, Anstieg hepatischer Enzyme* |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Gelegentlich | Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria |
| | Sehr selten | Angioödem, Erythema exsudativum multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit |
| | Nicht bekannt | Toxische epidermale Nekrolyse |
| Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkankungen | Häufig | Knöchelschwellungen, Muskelkrämpfe |
| | Gelegentlich | Arthralgien, Myalgien, Rückenschmerzen |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Gelegentlich | Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Gelegentlich | Impotenz, Gynäkomastie |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Sehr Häufig | Ödeme |
| | Häufig | Müdigkeit, Schwächegefühl |
| | Gelegentlich | Thoraxschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein |
| Untersuchungen | Gelegentlich | Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme |

* meistens im Zusammenhang mit Cholestase

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkung |
|---|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Häufig | Atemwegsinfektion |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Sehr selten | Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Sehr selten | Hyperkaliämie, Hyponatriämie |
| Erkrankungen des Nervensystems | Häufig | Schwindel/Drehschwindel, Kopfschmerzen |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Sehr selten | Husten |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr selten | Übelkeit, Intestinales Angioödem |
| | Nicht bekannt | Diarrhö |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Sehr selten | Erhöhte Leberenzymwerte, Leberfunktionsstörungen oder Hepatitis |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Sehr selten | Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Sehr selten | Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Sehr selten | Einschränkung der Nierenfunktion, einschließlich Nierenversagen bei anfälligen Patienten (siehe Abschnitt 4.4) |

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Symptome
Es gibt keine Erfahrungen zur Überdosierung mit Caramlo. Eine Überdosierung mit Candesartan wird sich vermutlich als ausgeprägte Hypotonie mit Schwindel manifestieren. Überdosierung mit Amlodipin kann zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion wurden berichtet.

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

In Einzelfallberichten zu Überdosierungen (von bis zu 672 mg Candesartancilexetil) verlief die Erholung der Patienten ohne Zwischenfälle.

Maßnahmen
Wenn die Einnahme erst kurze Zeit zurückliegt, kann induziertes Erbrechen oder eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird. Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Caramlo bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems, einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Kalziumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Kalziumkanalblockade von Nutzen sein.

Sowohl für Candesartan als auch für Amlodipin ist eine Dialyse nicht Erfolg versprechend.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) und Kalziumkanalblocker,
ATC-Code: C09DB07.

Caramlo kombiniert zwei antihypertensive Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zu kontrollieren: Amlodipin gehört zur Arzneimittelklasse der Kalziumantagonisten und Candesartan zur Klasse der Angiotensin-II-Antagonisten. Die Kombination dieser Wirkstoffe hat einen additiven antihypertensiven Effekt, wodurch der Blutdruck stärker gesenkt wird als durch jede der Komponenten allein.

Amlodipin
Amlodipin ist ein Kalziumantagonist vom Dihydropyridin-Typ, der den Einstrom von Kalziumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Kalziumkanäle; Kalziumkanalblocker).

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

1. Periphere Arteriolen werden erweitert. Damit wird der periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
2. Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin eine Dilatation von koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina) verstärkt.

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

Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder zu Veränderungen der Lipidwerte. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

Candesartan
*Wirkmechanismus*
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.

*Pharmakodynamische Wirkungen*
Candesartancilexetil ist ein Prodrug, das für die orale Anwendung geeignet ist. Während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt wird es durch Esterhydrolyse rasch in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt.

Candesartan ist ein für den $AT_1$-Rezeptor selektiver AIIRA, der stark an den Rezeptor bindet und langsam von ihm dissoziiert. Es hat keine agonistische Aktivität.
Candesartan hemmt nicht das ACE, welches das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt und Bradykinin abbaut. Es hat keine Wirkung auf ACE und keine Potenzierung von Bradykinin oder Substanz P. In kontrollierten klinischen Vergleichsstudien mit Candesartan und ACE-Hemmern war die Inzidenz von Husten bei den Patienten, die 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.

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

Nach Gabe einer Einmaldosis von 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 Schwankung kann bei einigen Patienten eine überdurchschnittliche Wirkung erwartet werden. Candesartancilexetil einmal täglich bewirkt eine effektive und gleichmäßige Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit geringem Unterschied zwischen den maximalen und minimalen Effekten während des Dosierungsintervalls. Die antihypertensive Wirkung und die Verträglichkeit von Candesartan und Losartan wurden in zwei randomisierten Doppelblindstudien mit insgesamt 1.268 Patienten mit leichter bis mäßiger Hypertonie verglichen. Die minimale Absenkung des Blutdrucks (systolisch/diastolisch) betrug 13,1/10,5 mmHg unter Candesartancilexetil 32 mg einmal täglich und 10,0/8,7 mmHg unter Losartan-Kalium 100 mg einmal täglich (Unterschied der Blutdrucksenkung 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$/ $p < 0,0001$).

Wenn Candesartancilexetil zusammen mit Hydrochlorothiazid 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 ist ebenso für Candesartan der Fall. In einer offenen klinischen Studie mit 5.156 Patienten mit diastolischer Hypertonie war die Blutdrucksenkung während der Therapie mit Candesartan bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe signifikant geringer als bei Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$/$p < 0,0001$).

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

Die Effekte von Candesartancilexetil 8 – 16 mg (durchschnittliche Dosis 12 mg) einmal täglich auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden in einer randomisierten klinischen Studie mit 4.937 älteren Patienten (70 – 89 Jahre alt; 21 % 80 Jahre oder älter) mit leichter bis mäßiger Hypertonie über einen Zeitraum von durchschnittlich 3,7 Jahren 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 Unterschiede im primären Endpunkt, schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Schlaganfall und nicht tödlicher Myokardinfarkt). In der Candesartan-Gruppe gab es 26,7 Ereignisse pro 1.000 Patientenjahre gegenüber 30,0 Ereignissen pro 1.000 Patientenjahre in der Kontrollgruppe (relatives Risiko 0,89; 95 % KI: 0,75 bis 1,06; $p = 0,19$).

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die 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

Caramlo 16 mg/5 mg Tabletten
Die gleichzeitige Anwendung von Candesarten und Amlodipin verändert ihre pharmakokinetischen Eigenschaften nicht im Vergleich zur getrennten Verabreichung.

Resorption und Verteilung

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

*Candesartan*
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 Tablettenformulierung, verglichen mit der gleichen oralen Lösung, beträgt ca. 34 % mit sehr geringer Variabilität. Die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit der Tablette beträgt daher 14 %. Die mittlere Serumhöchstkonzentration ($C_{max}$) wird 3 – 4 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht. Die Candesartan-Serumkonzentrationen steigen innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereichs mit steigenden Dosen linear an. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Candesartan wurden nicht beobachtet. Die Fläche unter der Serumkonzentration/Zeitkurve (AUC) von Candesartan wird durch Nahrung nicht signifikant beeinflusst.
Candesartan wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (mehr als 99 %). Das apparente Verteilungsvolumen von Candesartan beträgt 0,1 l/kg.

Die Bioverfügbarkeit von Candesartan wird durch Nahrung nicht beeinflusst.

Biotransformation und Elimination

*Amlodipin*
Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird in

der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10 % der Substanz unverändert sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

*Candesartan*
Candesartan wird hauptsächlich unverändert über Urin und Galle und nur in einem geringfügigen Umfang durch den Leber-Metabolismus (CYP2C9) ausgeschieden. Vorhandene Interaktionsstudien zeigen keine Wirkungen auf CYP2C9 und CYP3A4. Basierend auf In-vitro-Daten, würden *in vivo* keine Wechselwirkungen mit 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 Faeces wiedergefunden werden.

Pharmakokinetik bei speziellen Populationen

*Eingeschränkte Leberfunktion*

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

*Candesartan*
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.

*Ältere Patienten*

*Amlodipin*
Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten gleich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

*Candesartan*
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 Candesartancilexetil bei jungen und älteren Patienten ähnlich (siehe Abschnitt 4.2).

*Eingeschränkte Nierenfunktion*

*Amlodipin*
Zwischen dem Grad der Nierendysfunktion und den Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel besteht keine Korrelation. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

*Candesartan*
Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion stiegen $C_{max}$ 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.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Amlodipin
*Reproduktionstoxizität*
In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

*Beeinträchtigung der Fertilität*
Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiendichte und eine Verringerung reifer Spermatiden und Sertoli-Zellen gefunden.

*Kanzerogenität, Mutagenität*
Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

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

*Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten.

Candesartan
In der späten Trächtigkeit ist eine Fetotoxizität beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.6).
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.
Es gab keine Anzeichen auf Kanzerogenität.
Daten aus *in-vitro-* und *in-vivo*-Mutagenitätstests zeigen, dass Candesartan unter den Bedingungen einer klinischen Anwendung keine mutagenen oder klastogenen Aktivitäten ausübt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mannitol (Ph. Eur.)
Maisstärke
Carmellose-Calcium
Hyprolose (5.0 – 16.0 % m/m Hydroxypropoxy-Gruppen)
Macrogol 8000
Stearinsäure
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Siliciumdioxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nur für HDPE-Flaschen:
Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch der Flasche: 3 Monate.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminiumblisterpackung (transparent)
Packungsgrößen: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 91 oder 98 Tabletten.

# Caramlo® 16 mg/5 mg Tabletten

Flasche aus hochdichtem Polyethylen (Kunststoff) mit Schraubverschluss und einem in die Mitte des Verschlusses integrierten Trockenmittel, verschlossen mit einer Kartonschicht, mit 28 oder 84 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 beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

**Zentiva Pharma GmbH**
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 53 53 010
Telefax: 0800 53 53 011

Mitvertrieb:
APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG
Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1
40789 Monheim am Rhein
Telefon: 02173/8955-4949
Telefax: 02173/8955-4941

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

2202564.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. August 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Juli 2024

## 10. STAND DER INFORMATION

08.2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt


022675-76231-100