Candecor® 4 mg/- 8 mg/- 16 mg/- 32 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Candecor® 4 mg Tabletten
Candecor® 8 mg Tabletten
Candecor® 16 mg Tabletten
Candecor® 32 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Candecor 4 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 4 mg Candesartancilexetil.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 88,73 mg Lactose pro Tablette

Candecor 8 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 8 mg Candesartancilexetil.
Sonstiger Bestandteil Bestandteil mit bekannter Wirkung: 85,462 mg Lactose pro Tablette

Candecor 16 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 16 mg Candesartancilexetil.
Sonstiger Bestandteil Bestandteil mit bekannter Wirkung: 77,33 mg Lactose pro Tablette

Candecor 32 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 32 mg Candesartancilexetil.
Sonstiger Bestandteil Bestandteil mit bekannter Wirkung: 154,66 mg Lactose pro Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Candecor 4 mg Tabletten
Weiße oder fast weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit einer einseitigen Bruchkerbe. Eine Seite neben der Bruchkerbe trägt die Prägung „4“.
Candecor 8 mg Tabletten
Rosafarbene, runde, bikonvexe Tabletten mit einer einseitigen Bruchkerbe. Eine Seite neben der Bruchkerbe trägt die Prägung „8“.
Candecor 16 mg Tabletten
Hellrosafarbene, runde, bikonvexe Tabletten mit einer einseitigen Bruchkerbe. Eine Seite neben der Bruchkerbe trägt die Prägung „1“ und die andere Seite neben der Bruchkerbe die Prägung „6“.
Candecor 32 mg Tabletten
Hellrosafarbene, runde, bikonvexe Tabletten mit einer einseitigen Bruchkerbe. Eine Seite neben der Bruchkerbe trägt die Prägung „3“ und die andere Seite neben der Bruchkerbe die Prägung „2“.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Candecor wird angewendet zur:
- Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen.
- Behandlung von Hypertonie 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 Abschnitt 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierung bei Hypertonie

Die empfohlene Anfangsdosis und die übliche Erhaltungsdosis von Candecor 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.
Candecor kann auch gemeinsam mit anderen Antihypertensiva verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). Bei zusätzlicher Gabe von Hydrochlorothiazid zu verschiedenen Dosen von Candecor hat sich eine additive antihypertensive Wirkung gezeigt.

Ältere Patientengruppe
Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Patienten mit intravaskulärem Volumenmangel
Für Patienten, bei denen die Gefahr einer Hypotension besteht, wie z. B. Patienten mit Verdacht auf 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 Hämodialysepatienten ist 4 mg. Die Dosis sollte in Abhängigkeit von der erreichten blutdrucksenkenden Wirkung angepasst werden.
Bei Patienten mit sehr schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder mit Nierenfunktionsstörung im Endstadium (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) liegen nur 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. Eine Dosisanpassung sollte in Abhängigkeit von der erreichten blutdrucksenkenden Wirkung erfolgen.
Candecor 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 nicht schwarzer Hautfarbe. Infolgedessen kann zur Blutdruckkontrolle bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe eine Auftitration von Candecor und eine Begleittherapie häufiger notwendig sein als bei Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche
Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis <18 Jahren:
Die empfohlene Anfangsdosis ist 4 mg einmal täglich.

• Bei Patienten mit einem Körpergewicht <50 kg: Bei Patienten mit nicht hinreichend kontrolliertem Blutdruck kann die Dosis bis zu einem Maximum von 8 mg einmal täglich erhöht werden.

• Bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥50 kg: Bei Patienten mit nicht hinreichend kontrolliertem Blutdruck kann die Dosis auf 8 mg einmal täglich und dann bei Bedarf auf 16 mg einmal täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierungen über 32 mg wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Der Großteil der antihypertensiven Wirkung tritt innerhalb von 4 Wochen ein.

Bei Kindern mit einem möglichen intravaskulären Volumenmangel (z. B. Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, insbesondere jene mit eingeschränkter Nierenfunktion), sollte die Einleitung der Behandlung mit Candecor unter sorgfältiger medizinischer Überwachung erfolgen. Es sollte außerdem eine geringere Anfangsdosis als die übliche oben genannte Anfangsdosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Candecor wurde bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 30 ml/ min/1,73m^2 nicht 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 (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder im Alter von unter 1 Jahr bis <6 Jahren
• Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 1 bis <6 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

• Candecor ist bei Kindern unter 1 Jahr kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung bei Herzinsuffizienz

Die übliche empfohlene Anfangsdosis von Candecor ist 4 mg einmal täglich. Die Titration bis zur Zieldosis von 32 mg einmal täglich (Maximaldosis) oder bis zur 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. Candecor kann gemeinsam mit anderen Arzneimitteln gegen Herzinsuffizienz angewendet werden, einschließlich ACE-Hemmern, Betablockern, Diuretika und Digitalis oder einer Kombination dieser Arzneimittel. Candecor kann bei Patienten, die trotz optimaler Herzinsuffizienz-Standardtherapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, gemeinsam mit einem ACE-Hemmer angewendet werden, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten besteht. Die Kombination aus einem ACE-Hemmer, einem kaliumsparenden Diuretikum und Candecor wird nicht empfohlen und sollte nur nach sorgfältiger Bewertung des möglichen Nutzens und der möglichen Risiken in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Besondere Patientengruppen
Bei älteren Patienten oder bei Patienten mit intravaskulärem Volumenmangel, eingeschränkter Nierenfunktion oder leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine anfängliche Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Candecor bei Kindern zwischen Geburt bis 18 Jahren ist für die Behandlung von Herzinsuffizienz nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Candecor 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 unter 1 Jahr (siehe Abschnitt 5.3).
- Die gleichzeitige Anwendung von Candecor 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 beeinflussenden Substanzen können bei prädisponierten Patienten unter der Behandlung mit Candecor Veränderungen der Nierenfunktion auftreten.

Wenn Candecor bei Bluthochdruck-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine Kontrolle der Serumkalium- und Serumkreatininspiegel in periodischen Abständen empfohlen. Bei Patienten mit einer sehr schweren Einschränkung der Nierenfunktion bzw. mit Nierenfunktionsstörung im Endstadium (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten sollte die Dosis von Candecor vorsichtig und unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks angepasst werden.

Die Beobachtung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte die Kontrolle der Nierenfunktion in periodischen Abständen einschließen. Dies gilt insbesondere bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Während der Dosisanpassung mit Candecor wird die Überwachung des Serumkreatinins und der Kaliumwerte empfohlen. In den klinischen Studien zur Herzinsuffizienz waren keine Patienten mit einem Serumkreatininspiegel > 265 Mikromol/L (> 3 mg/dl) eingeschlossen.

Kinder und Jugendliche
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, einschließlich Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Candecor wurde bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 30 ml/min/1,73m^2 nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Behandlung mit einem ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz

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

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 die Dosis von Candecor bei Hämodialysepatienten unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks vorsichtig eingestellt 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 Serumkreatinin erhöhen.

Nierentransplantation

Für die Anwendung von Candecor bei Patienten, bei denen vor kurzem eine Nierentransplantation vorgenommen wurde, liegen keine Erfahrungen vor.

Hypotonie

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann unter der Behandlung mit Candecor eine Hypotonie auftreten. Dies kann auch bei Hypertonie-Patienten mit intravaskulärem Volumenmangel vorkommen, z. B. bei jenen, die hoch dosierte Diuretika erhalten. Eine Behandlung sollte vorsichtig begonnen und ein Ausgleich des Volumenmangels angestrebt werden.

Bei Kindern mit einem möglichen intravaskulären Volumenmangel (z. B. Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, insbesondere jene mit eingeschränkter Nierenfunktion), sollte die Einleitung der Behandlung mit Candecor unter sorgfältiger medizinischer Überwachung erfolgen. Es sollte außerdem eine geringere Anfangsdosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 ist die Hypotonie so stark ausgeprägt, dass die intravenöse Gabe von Flüssigkeiten und/oder Vasopressoren erforderlich wird.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen Vasodilatatoren ist besondere Vorsicht angezeigt bei Patienten, die unter hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie leiden.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wirken. Bei dieser Patientengruppe wird daher die Anwendung von Candecor nicht empfohlen.

Hyperkaliämie

Die gleichzeitige Anwendung von Candecor mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die die Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin oder 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 Candecor 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 Candecor wird nicht empfohlen und sollte nur nach sorgfältiger Beurteilung von möglichem Nutzen und Risiken in Erwägung gezogen werden.

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 Abschnitt 4.3 und 4.6).

Bei Patientinnen nach der Menarche sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in regelmäßigen Abständen abgeklärt werden. Die Patientinnen sollten entsprechende Informationen erhalten und/oder es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um das Risiko einer Exposition während der Schwangerschaft zu verhindern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Allgemeines

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion überwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder renaler Grunderkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose), wurden unter der Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, akute Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder selten akutes Nierenversagen beobachtet. Die Möglichkeit ähnlicher Wirkungen kann für Angiotensin-II-Antagonisten 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 einem 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.

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.

Intestinales Angioödem
Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Candesartan behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, soll-

te Candesartan abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat und Natrium.
Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Laktasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
Candecor enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Pharmakokinetikstudien wurden folgende Substanzen auf Wechselwirkungen geprüft: Hydrochlorothiazid, Warfarin, Digoxin, orale Kontrazeptiva (z. B. 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).

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, einschließlich akuten Nierenversagens und zu einem Anstieg des Serumkaliums, besonders bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion, führen. Die gleichzeitige Gabe sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen. Eine Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Begleittherapie in Betracht gezogen werden.

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).

<u>Kinder und Jugendliche</u>
Studien zur Erfassung von 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 im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 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 Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Candecor in der Stillzeit vorliegen, wird Candecor 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.

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

Es wurden keine Studien zur 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 Candecor auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen
<u>Behandlung der Hypertonie</u>
In kontrollierten klinischen Studien waren die Nebenwirkungen leicht und vorübergehend. Die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen zeigte keinen Zusammenhang mit der angewendeten Dosis oder dem Lebensalter. Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen kamen unter Candesartancilexetil (3,1 %) ungefähr gleich häufig vor wie unter der Behandlung mit Placebo (3,2 %).
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 nachstehende Tabelle zeigt Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
– sehr häufig (≥ 1/10)
– häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
– gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
– selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
– sehr selten (< 1/10.000)
– nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Laborwerte
In der Regel hat Candesartancilexetil keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Routine-Laborparameter. Wie bei anderen Renin-Angiotensin-Aldosteron-Inhibitoren zeigte sich ein geringfügiges Absinken des Hämoglobinwertes. Bei Patienten unter Behandlung mit Candesartancilexetil sind üblicherweise keine routinemäßigen Kontrollen der Laborwerte erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird jedoch eine Kontrolle der Serumkalium- und Serumkreatininspiegel in periodischen Abständen empfohlen.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit von Candesartancilexetil wurde im Rahmen einer 4-wöchigen Studie zur klinischen Wirksamkeit und einer offenen Studie über 1 Jahr bei 255 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis <18 Jahren untersucht (siehe Abschnitt 5.1). In fast allen unterschiedlichen Systemorganklassen lag die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Kindern im Bereich häufig/gelegentlich. Während die Art und die Schwere der unerwünschten Ereignisse ähnlich sind wie bei den Erwachsenen (siehe Tabelle oben), ist die Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen höher, insbesondere:

• Kopfschmerzen, Schwindel und Infektion der oberen Atemwege sind „sehr häufig" (d. h. ≥1/10) bei Kindern und „häufig" (≥1/100 bis <1/10) bei Erwachsenen.

• Husten ist „sehr häufig" (d. h. ≥1/10) bei Kindern und „sehr selten" (<1/10.000) bei Erwachsenen.

• Hautausschlag ist „häufig" (d. h. ≥1/100 bis <1/10) bei Kindern und „sehr selten" (<1/10.000) bei Erwachsenen.

• Hyperkaliämie, Hyponatriämie und anomale Leberfunktion sind „gelegentlich" (d. h. ≥1/1.000 bis <1/100) bei Kindern und „sehr selten" (<1/10.000) bei Erwachsenen.

• Sinusarrhythmie, Nasopharyngitis und Pyrexie sind „häufig" (d. h. ≥1/100 bis <1/10) und oropharyngealer Schmerz ist „sehr häufig" (d. h. ≥1/10) bei Kindern und wurden bei Erwachsenen nicht beobachtet. Es sind jedoch vorübergehend auftretende und weit verbreitete Kinderkrankheiten.

Insgesamt unterscheidet sich das Sicherheitsprofil von Candesartancilexetil bei Kindern und Jugendlichen nicht signifikant von dem bei Erwachsenen.

Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz
Das Nebenwirkungsprofil von Candesartancilexetil bei herzinsuffizienten Patienten steht im Einklang mit der Pharmakologie des Wirkstoffs und dem Gesundheitszustand der Patienten. Im CHARM-Studienprogramm, in dem Candesartancilexetil in einer Dosierung von bis zu 32 mg (n = 3803) mit Placebo (n = 3796) verglichen wurde, beendeten 21,0 % der Patienten in der Candesartancilexetilgruppe und 16,1 % der Patienten in der Placebogruppe die Behandlung vorzeitig aufgrund unerwünschter Ereignisse. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren 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-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, insbesondere ACE-Hemmer und/oder Spironolactone, auf.

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

Organsystemklasse	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 Brustraumes und des Mediastinums	Sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr selten	Übelkeit, Intestinales Angioödem
	Nicht bekannt	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Erhöhte Leberenzymwerte, Leberfunktionsstörungen oder Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr selten	Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr selten	Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Einschränkung der Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen bei anfälligen Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

Laborwerte

Hyperkaliämie und Einschränkung der Nierenfunktion sind bei Patienten, die mit Candecor im Anwendungsgebiet Herzinsuffizienz behandelt werden, häufig. Eine Kontrolle der Serumkreatinin- und Serumkaliumspiegel in periodischen Abständen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Aufgrund pharmakologischer Überlegungen ist zu erwarten, dass eine Überdosierung sich hauptsächlich als symptomatische Hypotonie und als Schwindel manifestiert. In Fallberichten zu Überdosen von bis zu 672 mg Candesartancilexetil erholten sich die Patienten ohne Zwischenfälle.

Maßnahmen

Sollte eine symptomatische Hypotonie auftreten, sollte die Behandlung symptomatisch und unter Überwachung der Vitalzeichen erfolgen. Der Patient sollte in Rückenlage gebracht und die Beine hochgelagert 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 angewendet werden.
Candesartan lässt sich durch Hämodialyse nicht aus dem Körper entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein, ATC-Code: C09CA06.

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 wichtigsten physiologischen Wirkungen von Angiotensin II, wie z. B. Vasokonstriktion, Aldosteronstimulation, Regulation der Salz- und Wasserhomöostase und Stimulation des Zellwachstums, werden über den Rezeptorsubtyp 1 (AT1) vermittelt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Candesartancilexetil ist ein Prodrug, das oral angewendet werden kann. Während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt wird es durch Esterhydrolyse rasch in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt. Candesartan ist ein für den AT1-Rezeptor selektiver AIIRA, der stark an den Rezeptor bindet und langsam von ihm dissoziiert. Candesartan hat keine agonistische Aktivität.

Candesartan hemmt nicht das Angiotensin-converting-Enzym (ACE), das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt und Bradykinin abbaut. Candesartan hat daher keinen Effekt auf ACE und keine potenzierende Wirkung auf Bradykinin oder Substanz P. In kontrollierten klinischen Vergleichsstudien mit Candesartan und ACE-Hemmern kam Reizhusten bei den Patienten, die Candesartancilexetil erhielten, seltener vor. Candesartan bindet weder an andere Hormonrezeptoren noch blockiert es Ionenkanäle, von denen bekannt ist, dass

sie für die kardiovaskuläre Regulation von Bedeutung sind. Die Blockade des AT1-Rezeptors führt zu einem dosisabhängigen Anstieg der Plasma-Renin-, Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel und zu einer Abnahme der Plasmaaldosteronkonzentration.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Hypertonie
Bei Hypertonie bewirkt Candesartan eine dosisabhängige, lang anhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks. Die antihypertensive Wirkung kommt durch eine Verminderung des systemisch peripheren Gefäßwiderstandes zustande, ohne dass es zu einer reflektorischen Zunahme der Herzfrequenz kommt. Es gibt keine Hinweise auf eine schwerwiegende oder überschießende First-dose-Hypotonie oder einen Rebound-Effekt nach Absetzen 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 der empfohlenen Dosen die blutdrucksenkende Wirkung innerhalb von vier Wochen im Wesentlichen erreicht und bleibt bei einer Langzeittherapie erhalten. Nach den Ergebnissen einer Meta-Analyse war der durchschnittliche zusätzliche Effekt einer Dosiserhöhung von 16 mg auf 32 mg einmal täglich gering. Unter Berücksichtigung der inter-individuellen Schwankungen kann bei einigen Patienten ein überdurchschnittlicher Effekt erwartet werden. Candesartancilexetil, einmal täglich gegeben, bewirkt eine effektive und schonende Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit geringem Unterschied zwischen dem maximalen und minimalen (trough) Effekt im Dosierungsintervall.

Die antihypertensive Wirkung und die Verträglichkeit von Candesartan und Losartan wurde in zwei randomisierten Doppelblindstudien mit insgesamt 1268 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie verglichen. Die Blutdrucksenkung im Wirkminimum (Systole/Diastole) 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 hemmen, haben eine weniger ausgeprägte antihypertensive Wirkung bei schwarzen Patienten (üblicherweise eine Population mit niedrigen Reninspiegeln) als bei nicht schwarzen Patienten. Dies gilt ebenso für Candesartan. In einer offenen Studie mit 5156 Patienten war die Blutdrucksenkung unter der Therapie mit Candesartan bei schwarzen Patienten signifikant geringer als bei nicht schwarzen Patienten (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Candesartan steigert den renalen Blutfluss. Die glomeruläre Filtrationsrate bleibt unverändert oder steigt an, während der renale Gefäßwiderstand und die Filtrationsfraktion abnehmen. In einer dreimonatigen klinischen Studie bei Hypertonikern mit Typ-2-Diabetes mellitus und Mikroalbuminurie reduzierte die antihypertensive Behandlung mit Candesartancilexetil die Albuminausscheidung im Urin (Albumin/Kreatinin-Quotient, mittlere Änderung 30 %, 95 %-Konfidenzintervall 15 – 42 %). Es liegen gegenwärtig keine Daten zur Wirkung von Candesartan auf den Verlauf einer diabetischen Nephropathie vor.

Der Effekt von Candesartancilexetil 8 – 16 mg (durchschnittliche Dosis 12 mg) einmal täglich auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde in einer randomisierten klinischen Studie mit 4.937 älteren Patienten (Alter 70 - 89 Jahre; davon 21 % 80 Jahre alt oder älter) mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie über einen Zeitraum von durchschnittlich 3,7 Jahren beobachtet (**S**tudy on **CO**gnition and **P**rognosis in the **E**lderly). Die Patienten erhielten entweder Candesartancilexetil oder Placebo und, falls notwendig, eine zusätzliche antihypertensive Therapie.
Der Blutdruck wurde in der Candesartangruppe 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 bezüglich schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, dem primären Endpunkt der Studie (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt). In der Candesartangruppe gab es 26,7 Ereignisse pro 1000 Patientenjahren gegenüber 30,0 Ereignissen pro 1000 Patientenjahren in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio (HR) 0,89; 95 %-Konfidenzintervall 0,75 – 1,06; $p = 0,19$).

Kinder und Jugendliche – Hypertonie
Die antihypertensiven Effekte von Candesartan wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Dosisfindungsstudien über 4 Wochen bei hypertensiven Kindern im Alter von 1 bis <6 Jahren und 6 bis <17 Jahren untersucht.

In der Gruppe von Kindern im Alter von 1 bis <6 Jahren wurden 93 Patienten, von denen 74% eine Nierenerkrankung hatten, für eine orale Dosis Candesartancilexetil-Suspension von 0,05, 0,20 bzw. 0,40 mg/kg einmal täglich randomisiert. Die primäre Analysemethode war die Steigung der Änderung des systolischen Blutdrucks (SBP) in Abhängigkeit von der Dosis. Der SBP und diastolische Blutdruck (DBP) verringerten sich gegenüber dem Ausgangswert um 6,0/5,2 bis 12,0/11,1mmHg bei den drei Candesartancilexetil-Dosen. Da es jedoch keine Placebo-Gruppe gab, bleibt das tatsächliche Ausmaß der antihypertensiven Wirkung unklar. Daher gestaltet sich eine abschließende Nutzen-Risiko-Bewertung in dieser Altersgruppe als schwierig.

In der Gruppe von Kindern im Alter von 6 bis < 17 Jahren wurden 240 Patienten entweder für Placebo oder für eine niedrige, mittlere oder hohe Candesartancilexetil-Dosis im Verhältnis 1 : 2 : 2 : 2 randomisiert. Kinder, die <50 kg wogen, erhielten Candesartancilexetil-Dosen in Höhe von 2, 8 oder 16 mg einmal täglich. Kinder, die >50 kg wogen, erhielten Candesartancilexetil-Dosen in Höhe von 4, 16 oder 32 mg einmal täglich. Gepoolt, reduzierten die Candesartan-Dosen den SiSBP um 10,2 mmHg ($p<0,0001$) und den SiDBP ($p=0,0029$) um 6,6 mmHg gegenüber dem Ausgangswert. In der Placebo- Gruppe gab es ebenfalls eine Reduktion um 3,7 mmHg ($p=0,0074$) beim SiSBP und um 1,8 mmHg ($p=0,0992$) beim SiDBP gegenüber dem Ausgangswert. Trotz des großen Placebo-Effektes waren alle einzelnen Candesartan-Dosen (und alle gepoolten Dosen) Placebo signifikant überlegen. Das maximale Ansprechen in Bezug auf die Blutdrucksenkung bei Kindern unter und über 50 kg wurde bei Dosierungen von 8 bzw. 16 mg erreicht. Darüber hinaus blieb die Wirkung konstant.

Bei den Studienteilnehmern waren 47% Patienten mit schwarzer Hautfarbe und 29% waren weiblich; das mittlere Alter ± SD betrug 12,9 ±2,6 Jahre. Bei Kindern im Alter von 6 bis <17 Jahren war bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe eine Tendenz zu einem geringeren antihypertensiven Effekt im Vergleich zu Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe erkennbar.

Herzinsuffizienz
Die Behandlung mit Candesartancilexetil senkt bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion die Mortalität, senkt die Häufigkeit von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizi-

enz und verbessert deren Symptome.

Dieses wurde im CHARM-Studienprogramm nachgewiesen - **C**andesartan in **H**eart Failure - **A**ssessment of **R**eduction in **M**ortality and Morbidity (CHARM).

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

In CHARM-Alternative war der zusammengesetzte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung im Vergleich zu Placebo unter Candesartan signifikant reduziert (HR 0,77; 95 %-Konfidenzintervall 0,67 - 0,89; 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 wurde durch Candesartan ebenfalls signifikant gesenkt (HR 0,80; 95 %-Konfidenzintervall 0,70 - 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 der positiven Wirkung von Candesartan bei.
Die Behandlung mit Candesartancilexetil führte zu einer Funktionsbesserung gemäß NYHA-Klassifizierung (p = 0,008).

In CHARM-Added wurde der zusammengesetzte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung im Vergleich zu Placebo unter Candesartan signifikant reduziert (Hazardratio (HR) 0,85; 95 %-Konfidenzintervall 0,75 - 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 %-Konfidenzintervall 0,78 - 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 Morbiditätskomponenten (Hospitalisierung aufgrund von CHF) dieser zusammengesetzten Endpunkte trugen zu der positiven Wirkung von Candesartan bei. Die Behandlung mit Candesartancilexetil führte zu einer Funktionsbesserung gemäß NYHA-Klassifizierung (p = 0,020).

In CHARM-Preserved wurde der zusammengesetzte Endpunkt aus Gesamtmortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung nicht statistisch signifikant gesenkt (HR 0,89; 95 %-Konfidenzintervall 0,77 - 1,03; p = 0,118). Die zahlenmäßige Reduktion ist auf die verminderte Anzahl von Hospitalisierungen aufgrund von CHF zurückzuführen.
Die Senkung der Gesamtmortalität war bei getrennter Auswertung jeder der drei CHARM-Studien statistisch nicht signifikant. Allerdings wurde auch die Gesamtmortalität anhand der Gesamtpopulation bewertet: CHARM-Alternative und CHARM-Added (HR 0,88; 95 %-Konfidenzintervall 0,79 - 0,98; p = 0,018); alle drei Studien zusammen (HR 0,91; 95 %-Konfidenzintervall 0,83 - 1,00; p = 0,055).

Die positiven Wirkungen von Candesartan auf die kardiovaskuläre Mortalität und CHF-bedingten Hospitalisierungen waren durchgehend unabhängig von Alter, Geschlecht und Begleitmedikation. Candesartan war ebenfalls bei Patienten wirksam, die Betablocker und ACE-Inhibitoren gleichzeitig einnahmen, und der Nutzen wurde unabhängig davon erzielt, ob die Patienten ACE-Inhibitoren in der von den Behandlungsrichtlinien empfohlenen Enddosierung einnahmen oder nicht.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (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.

<u>Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-systems (RAAS)</u>
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 ei-

nem 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 oraler Gabe einer Candesartancilexetillösung etwa 40 %. Die relative Bioverfügbarkeit der Tabletten beträgt im Vergleich zur oralen Lösung 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 Candesartanserumkonzentrationen steigen innerhalb des therapeutischen Bereichs dosislinear an. Geschlechtsspezifische Unterschiede der Pharmakokinetik von Candesartan wurden nicht festgestellt. Die Fläche unter der Serumkonzentration/Zeit-Kurve (AUC) von Candesartan wird durch Mahlzeiten nicht signifikant beeinflusst.

Candesartan bindet in großem Umfang an Plasmaprotein (> 99 %). Das apparente Verteilungsvolumen von Candesartan beträgt 0,1 l/kg.

Die Bioverfügbarkeit von Candesartan wird durch Nahrung nicht beeinflusst.

Biotransformation und Elimination

Candesartan wird zum größten Teil unverändert über Urin und Galle ausgeschieden. Nur ein geringer Prozentsatz der Substanz wird in der Leber (CYP2C9) verstoffwechselt. 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 Gesamtplasmaclearance von Candesartan beträgt ca. 0,37 ml/min/kg, die renale Clearance 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-radioaktiv 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 in speziellen Populationen

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

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

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.

Kinder und Jugendliche
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Candesartan wurden bei Kindern mit Hypertonie im Alter von 1 bis <6 Jahren und 6 bis <17 Jahren in zwei PK-Studien mit Einzeldosen evaluiert.

Kinder im Alter von 1 bis <6 Jahren, 10 Kinder mit einem Gewicht von 10 bis <25 kg, erhielten eine Einzeldosis von 0,2 mg/kg als orale Suspension. Es gab keine Korrelation zwischen C_{max} und AUC in Bezug auf Alter oder Gewicht. Es wurden keine Clearance-Daten gesammelt; daher ist eine mögliche Korrelation zwischen Clearance und Gewicht/ Alter bei dieser Population nicht bekannt.

In der Gruppe von Kindern im Alter von 6 bis <17 Jahren erhielten 22 Kinder eine Einzeldosis von 16 mg als Tablette. Es gab keine Korrelation zwischen C_{max} und AUC in Bezug auf das Alter. Das Gewicht scheint jedoch signifikant mit der C_{max} (p=0,012) und AUC (p=0,011) zu korrelieren. Es wurden keine Clearance-Daten gesammelt; daher ist eine mögliche Korrelation zwischen Clearance und Gewicht/Alter bei dieser Population nicht bekannt.

Kinder älter als 6 Jahre hatten eine ähnliche Exposition wie Erwachsene, die dieselbe Dosis erhielten.

Die Pharmakokinetik von Candesartancilexetil wurde bei Kindern jünger als 1 Jahr nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Unter klinisch relevanten Dosen gab es keine Hinweise auf eine abnorme systemische Toxizität oder eine Toxizität am Zielorgan. In präklinischen Sicherheitsstudien zeigte Candesartan in hohen Dosen bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen Wirkungen auf die Nieren und auf das rote Blutbild. Candesartan führte zu einem Rückgang der von den roten Blutkörperchen abhängigen Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Effekte auf die Nieren (wie z. B. interstitielle Nephritis, Tubulusvergrößerung, basophile Tubuli, erhöhte Harnstoff- und Kreatininplasmakonzentrationen) wurden durch Candesartan ausgelöst. Dies könnte ein Sekundäreffekt der blutdrucksenkenden Wirkung sein, der zu Veränderungen der Nierendurchblutung führt. Darüber hinaus führte Candesartan zu Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen. Man nimmt an, dass diese Veränderungen auf die pharmakologische Wirkung von Candesartan zurückzuführen sind. Für therapeutische Dosen von Candesartan beim Menschen scheint die Hyperplasie/Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen keinerlei Bedeutung zu haben.

In präklinischen Studien von normotensiven neonatalen und jungen Ratten führte Candesartan zu einer Reduktion von Körpergewicht und Herzgewicht. Man geht davon aus, dass diese Effekte wie bei ausgewachsenen Tieren aus der pharmakologi-

schen Wirkung von Candesartan resultieren. Bei der geringsten Dosis von 10 mg/kg war die Candesartan-Exposition zwischen 12- und 78-mal höher als der Level, der bei Kindern im Alter von 1 bis <6 Jahren bei Candesartancilexetil-Dosen von 0,2 mg/kg beobachtet wurde, und zwischen 7- bis 54-mal höher als der, der bei Kindern im Alter von 6 bis <17 Jahren beobachtet wurde, die Candesartancilexetil-Dosen von 16 mg erhielten. Da kein NOEL (no observed effect level) in diesen Studien ermittelt wurde, ist die Sicherheitsmarge bezüglich der Wirkung auf das Herzgewicht und die klinische Relevanz dieses Befunds nicht bekannt.

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

Daten aus In-vitro- und In-vivo-Mutagenitätstests zeigen, dass Candesartan unter klinischen Bedingungen keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen hat.

Es gab keine Hinweise auf eine Kanzerogenität.

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System spielt eine kritische Rolle bei der Nierenentwicklung in utero. Es wurde gezeigt, dass eine Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer anomalen Nierenentwicklung bei sehr jungen Mäusen führt. Die Verabreichung von Arzneimitteln, die direkt auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, können eine normale Nierenentwicklung beeinflussen. Daher sollten Kinder, die jünger als 1 Jahr sind, Candecor nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Candecor 4 mg Tabletten

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Hyprolose
Carmellose-Calcium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Natriumdodecylsulfat
Dibutyldecandioat

Candecor 8 mg Tabletten
Candecor 16 mg Tabletten
Candecor 32 mg Tabletten

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Hyprolose
Carmellose-Calcium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Natriumdodecylsulfat
Dibutyldecandioat
Eisen(III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 Tabletten in einer Faltschachtel.
Unverkäufliches Muster: 14 Tabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Tel.: (04721) 606-0
Fax: (04721) 606-333
email: info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Candecor 4 mg Tabletten: 75543.00.00
Candecor 8 mg Tabletten: 75544.00.00
Candecor 16 mg Tabletten: 75545.00.00
Candecor 32 mg Tabletten: 75546.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.07.2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.01.2016

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig