1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Candesartan Mylan 4 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 4 mg Candesartancilexetil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 88,7 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

7 mm, runde Tablette von weißer bis gebrochen weißer Farbe, mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und einer „4“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Candesartan Mylan ist angezeigt zur:

- Behandlung der primären 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 Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer nicht vertragen werden, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten, die trotz optimaler Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierung bei Hypertonie

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

Candesartan Mylan 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 Candesartan hat sich eine additive antihypertensive Wirkung gezeigt.

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion
Die Anfangsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, einschließlich Hämodialyse-Patienten, ist 4 mg. Die Dosis sollte gemäß dem Ansprechen titriert werden. Bei Patienten mit sehr schwerer Nierenfunktionsstörung oder mit Nierenfunktionsstörung im Endstadium ($Cl_{Kreatinin}$ < 15 ml/min) liegen begrenzte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.4).

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

Patienten mit schwarzer Hautfarbe
Der antihypertensive Effekt von Candesartan ist bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger ausgeprägt als bei Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe. Infolgedessen kann zur Blutdruckkontrolle bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe eine Auftitration von Candesartan Mylan 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 Candesartan Mylan unter sorgfältiger medizinischer Überwachung erfolgen. Es sollte außerdem eine geringere Anfangsdosis als die übliche oben genannte Anfangsdosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Candesartan wurde bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 30 ml/min/1,73 m^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.
- Candesartan ist bei Kindern unter 1 Jahr kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung bei Herzinsuffizienz

Die übliche empfohlene Anfangsdosis von Candesartan Mylan ist 4 mg einmal täglich. Die Auftitration bis zur Zieldosis von 32 mg einmal täglich (Maximaldosis) oder bis zur verträglichen Höchstdosis erfolgt durch Dosisverdopplung in Intervallen von mindestens 2 Wochen (siehe Abschnitt 4.4). Die Beurteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte immer eine Bewertung der Nierenfunktion einschließlich Überwachung des Serumkreatinins und -kaliums einschließen. Candesartan Mylan kann gemeinsam mit anderen Arzneimitteln gegen Herzinsuffizienz angewendet werden, einschließlich ACE-Hemmern, Betablockern, Diuretika und Digitalis oder einer Kombination dieser Arzneimittel. Candesartan Mylan 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 Candesartan Mylan 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 oder eingeschränkter Nierenfunktion oder leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Candesartan Mylan sollte einmal täglich mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.
Die Bioverfügbarkeit von Candesartan wird durch Nahrung nicht beeinflusst.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Candesartancilexetil oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase.
Kindern unter 1 Jahr (siehe Abschnitt 5.3).
Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan Mylan 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

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.

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

Wenn Candesartan Mylan 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 Mylan 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 Mylan 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.

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

Gleichzeitige Behandlung mit einem ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz
Bei Anwendung von Candesartan Mylan 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 Candesartan Mylan bei Hämodialyse-Patienten unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks vorsichtig titriert werden.

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

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 Candesartan 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 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 Mylan bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Hyperkaliämie
Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan Mylan mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die die Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin oder Kombinationen von 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 Mylan 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 Mylan 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).

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).

Candesartan Mylan enthält Lactose
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

Substanzen, die in klinischen Pharmakokinetikstudien untersucht wurden, umfassen Hydrochlorothiazid, Warfarin, Digoxin, orale Kontrazeptiva (d. h. Ethinylestradiol/Levonorgestrel), Glibenclamid, Nifedipin und Enalapril. Es wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln festgestellt.

Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln (z. B. Heparin), können den Kaliumspiegel erhöhen. Eine Überwachung des Kaliums sollte soweit erforderlich durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Wenn AIIRAs gleichzeitig mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSARs) (d. h. selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure [> 3 g/Tag] und nichtselektiven NSARs) verabreicht werden, kann es zu einer Abschwächung der antihypertensiven Wirkung kommen.

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von AIIRAs und NSARs zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion führen, einschließlich möglichem akuten Nierenversagen, und zu einem Anstieg des Serumkaliums, besonders bei Patienten mit bereits bestehender schlechter Nierenfunktion. Die Kombination sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht verabreicht werden. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, und eine Überwachung der Nierenfunktion sollte nach Beginn der Begleittherapie und in regelmäßigen Abständen danach 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 ei-

ner 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).

Kinder und Jugendliche
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 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
Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Candesartan in der Stillzeit vorliegen, wird Candesartan Mylan 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 zu den Auswirkungen von Candesartan auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, durchgeführt. Es sollte jedoch in Betracht gezogen werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit während einer Behandlung mit Candesartan Mylan auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei einer zusammenfassenden Analyse von Daten aus klinischen Studien bei hypertensiven Patienten wurden Nebenwirkungen unter Candesartancilexetil definiert auf 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.

Die Häufigkeiten, welche in den Tabellen des gesamten Abschnitts 4.8 angegeben werden, sind: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Atemwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten	Hyperkaliämie, Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel/Drehschwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr selten	Übelkeit, Intestinales Angioödem
	Nicht bekannt	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Erhöhte Leberenzymwerte, Leberfunktionsstörungen oder Hepatitis

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr selten	Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr selten	Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Einschränkung der Nierenfunktion, einschließlich Nierenversagen bei anfälligen Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

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

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 Herzinsuffizienz
Das Nebenwirkungsprofil von Candesartan bei erwachsenen herzinsuffizienten Patienten war im Einklang mit der Pharmakologie des Wirkstoffs und dem Gesundheitszustand der Patienten. Im CHARM-Studienprogramm, in dem Candesartancilexetil in Dosierungen von bis zu 32 mg (n=3.803) mit Placebo (n=3.796) verglichen wurde, brachen 21,0 % der Candesartancilexetil-Gruppe und 16,1 % der Placebo-Gruppe die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. 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-Angiotension-Aldosteron-System beeinflussen, insbesondere ACE-Hemmer und/oder Spironolactone, auf.

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperkaliämie
	Sehr selten	Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr selten	Schwindel, Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr selten	Übelkeit, Intestinales Angioödem
	Nicht bekannt	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Erhöhte Leberenzymwerte, Leberfunktionsstörungen oder Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr selten	Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr selten	Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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 Candesartan Mylan im Anwendungsgebiet Herzinsuffizienz behandelt werden, häufig. Eine regelmäßige Überwachung des Serumkreatinins und Serumkaliums 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: https://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

Candesartan lässt sich durch Hämodialyse nicht entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, 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 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 Patientenjahren gegenüber 30,0 Ereignissen pro 1.000 Patientenjahren 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 Typ-2-Diabetes mellitus mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus 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 Typ-2-Diabetes mellitus 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).

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 12,0/11,1 mmHg 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

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

Dieses placebo-kontrollierte, doppelblinde Studienprogramm an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHF) der NYHA-Klassen II bis IV bestand aus drei verschiedenen Studien: CHARM-Alternative (n=2.028) bei Patienten mit LVEF ≤ 40 %, die aufgrund einer Unverträglichkeit (meistens aufgrund von Husten, 72 %) nicht mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden, CHARM-Added (n=2.548) bei Patienten mit LVEF ≤ 40 %, die mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden, und CHARM-Preserved (n=3.023) bei Patienten mit LVEF > 40 %. Patienten mit optimaler CHF-Therapie bei Studienbeginn wurden auf Placebo oder Candesartancilexetil randomisiert (titriert von 4 mg oder 8 mg einmal täglich auf 32 mg einmal täglich oder der höchsten verträglichen Dosis, durchschnittliche Dosis 24 mg) und über einen mittleren Zeitraum von 37,7 Monaten beobachtet. Nach 6 Behandlungsmonaten waren von den Patienten, die weiterhin Candesartancilexetil einnahmen (89 %), 63 % auf die Zieldosierung von 32 mg eingestellt.

Bei CHARM-Alternative war der zusammengesetzte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung im Vergleich zu Placebo unter Candesartan signifikant reduziert, Hazard ratio (HR) 0,77 (95 % KI: 0,67 bis 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 war durch Candesartan ebenfalls signifikant gesenkt, HR 0,80 (95 % KI: 0,70 bis 0,92; p=0,001). 36,6 % der Patienten unter Candesartan (95 % KI: 33,7 bis 39,7) und 42,7 % der Patienten unter Placebo (95 % KI: 39,6 bis 45,8) erreichten diesen Endpunkt, absolute Differenz 6,0 % (95 % KI: 10,3 bis 1,8). Sowohl die Mortalitäts- als auch die Morbiditätskomponenten (Hospitalisierung aufgrund von CHF) dieser zusammengesetzten Endpunkte trugen zu den günstigen Wirkungen von Candesartan bei. Die Behandlung mit Candesartancilexetil führte zu einer verbesserten NYHA-Funktionsklasse (p=0,008).

Bei CHARM-Added war der zusammengesetzte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung im Vergleich zu Placebo unter Candesartan signifikant reduziert, HR 0,85 (95 % KI: 0,75 bis 0,96; p=0,011). Dies entspricht einer Abnahme des relativen Risikos um 15 %. 37,9 % der Patienten unter Candesartan (95 % KI: 35,2 bis 40,6) und 42,3 % der Patienten unter Placebo (95 % KI: 39,6 bis 45,1) erreichten diesen Endpunkt, absolute Differenz 4,4 % (95 % KI: 8,2 bis 0,6). Dreiundzwanzig Patienten mussten über die Dauer der Studie behandelt werden, um den Tod eines Patienten aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses bzw. eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zu verhindern. Der zusammengesetzte Endpunkt aus Gesamtmortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung war durch Candesartan ebenfalls signifikant gesenkt HR 0,87 (95 % KI: 0,78 bis 0,98; p=0,021). 42,2 % der Patienten unter Candesartan (95 % KI: 39,5 bis 45,0) und 46,1 % der Patienten unter Placebo (95 % KI: 43,4 bis 48,9) erreichten diesen Endpunkt, absolute Differenz 3,9 % (95 % KI: 7,8 bis 0,1). Sowohl die Mortalitäts- als auch die Morbiditätskomponenten dieser zusammengesetzten Endpunkte trugen zu den günstigen Wirkungen von Candesartan bei. Die Behandlung mit Candesartancilexetil führte zu einer verbesserten NYHA-Funktionsklasse (p=0,020).

Bei CHARM-Preserved wurde keine statistisch signifikante Senkung des zusammengesetzten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung erreicht, HR 0,89 (95 % KI: 0,77 bis 1,03; p=0,118).

Die Gesamtmortalität war bei getrennter Auswertung jeder der drei CHARM-Studien statistisch nicht signifikant. Allerdings wurde auch die Gesamtmortalität der Gesamtpopulation bewertet: CHARM-Alternative und CHARM-Added, HR 0,88 (95 % KI: 0,79 bis 0,98; p=0,018) und alle drei Studien zusammen, HR 0,91 (95 % KI: 0,83 bis 1,00; p=0,055).

Die günstigen Auswirkungen von Candesartan waren gleichbleibend, unabhängig von Alter, Geschlecht und Begleitmedikation. Candesartan war ebenfalls bei Patienten wirksam, die Betablocker und ACE-Hemmer zur gleichen Zeit einnahmen, und der Nutzen wurde unabhängig davon erzielt, ob die Patienten ACE-Hemmer in der von den Behandlungsrichtlinien empfohlenen Zieldosierung einnahmen oder nicht.

Bei Patienten mit CHF und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEF ≤ 40 %) senkt Candesartan den systemischen Gefäßwiderstand und den pulmonalen kapillaren Druck, erhöht die Plasma-Renin-Aktivität und Angiotensin-II-Konzentration und senkt die Aldosteronspiegel.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach oraler Gabe wird Candesartancilexetil in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Candesartan beträgt nach einer oralen Candesartancilexetil-Lösung etwa 40 %. Die relative Bioverfügbarkeit der Tabletten-Formulierung verglichen mit der gleichen oralen Lösung beträgt ca. 34 % mit sehr geringer Variabilität. Die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit der Tablette beträgt daher 14 %. Die mittlere 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/Zeit-Kurve (AUC) von Candesartan wird durch Nahrung nicht signifikant beeinflusst.

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

Die Bioverfügbarkeit von Candesartan wird durch Nahrung nicht beeinflusst.

Biotransformation und Elimination

Candesartan wird hauptsächlich unverändert über Urin und Galle und nur in einem geringfügigen Umfang durch den Leber-Metabolismus (CYP2C9) ausgeschieden. Vorhandene Interaktionsstudien zeigen keine Wirkungen auf CYP2C9 und CYP3A4. Basierend auf *in-vitro*-Daten, würden *in vivo* keine Wechselwirkungen mit Substanzen erwartet werden, deren Metabolismus von den Cytochrom-P450-Isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4 abhängig ist. Die terminale Halbwertszeit von Candesartan beträgt ca. 9 Stunden. Nach Mehrfachgabe kommt es nicht zu einer Akkumulation.

Die Gesamtplasma-Clearance von Candesartan beträgt ca. 0,37 ml/min/kg mit einer renalen Clearance von etwa 0,19 ml/min/kg. Die renale Ausscheidung von Candesartan erfolgt sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch aktive tubuläre Sekretion. Nach einer oralen Dosis von ^{14}C-markiertem Candesartancilexetil werden ungefähr 26 % der Dosis als Candesartan und 7 % als inaktiver Metabolit mit dem Urin ausgeschieden, während ungefähr 56 % der Dosis als Candesartan und 10 % als inaktiver Metabolit in den Fäzes wiedergefunden werden.

Pharmakokinetik bei speziellen Populationen

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

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, t½ blieb unverändert. Die entsprechenden Veränderungen bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion betrugen ca. 50 % bzw. 110 %. Die terminale t½ von Candesartan war bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ungefähr verdoppelt. Die AUC von Candesartan bei Dialysepatienten war ähnlich der von Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion.

In zwei Studien, die beide Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion einschlossen, gab es eine Zunahme der mittleren AUC von Candesartan von ca. 20 % in der einen Studie und 80 % in der anderen Studie (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

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 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 Akti-

vität von Candesartan verursacht werden. 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 pharmakologischen 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 Fetotoxizität beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.6).

Daten aus *in-vitro*- und *in-vivo*-Mutagenitätstests zeigen, dass Candesartan unter den Bedingungen einer klinischer Anwendung keine mutagenen oder klastogenen Aktivitäten ausübt.

Es gab keine Anzeichen auf 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, kann eine normale Nierenentwicklung beeinflussen. Daher sollten Kinder, die jünger als 1 Jahr sind, Candesartan nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)
Carmellose-Calcium
Macrogol 8000
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind erhältlich in PVC/Aluminium-Blisterpackungen: 30, 56, 90 und 98 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertreiber:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7014827.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. November 2025

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig