TAD Pharma
MEMBER OF KRKA GROUP

Candecor-Inda 8 mg/2,5 mg Tabletten
Candecor-Inda 16 mg/2,5 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Candecor-Inda 8 mg/2,5 mg Tabletten
Candecor-Inda 16 mg/2,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Candecor-Inda 8 mg/2,5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 8 mg Candesartancilexetil und 2,5 mg Indapamid.

Candecor-Inda 16 mg/2,5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 16 mg Candesartancilexetil und 2,5 mg Indapamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Lactose-Monohydrat:

Candecor-Inda 8 mg/2,5 mg Tabletten
48,74 mg

Candecor-Inda 16 mg/2,5 mg Tabletten
41,12 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Candecor-Inda 8 mg/2,5 mg Tabletten
Weiße oder fast weiße, runde, biconvexe Tabletten mit Prägung CI1 auf einer Seite.
Tablettendurchmesser 7 mm.

Candecor-Inda 16 mg/2,5 mg Tabletten
Hellrosa, gesprenkelte, runde, biconvexe Tabletten mit Prägung CI2 auf einer Seite.
Tablettendurchmesser 7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Candecor-Inda ist indiziert zur Behandlung der essentiellen Hypertonie als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, die hinreichend mit Candesartan und Indapamid eingestellt sind, welche in gleicher Dosierung wie in der Kombination, aber als separate Tabletten verabreicht werden

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt eine Tablette der verordneten Stärke.
Das Kombinationspräparat ist nicht für die Initialtherapie geeignet.

Bevor auf Candecor-Inda umgestellt wird, sollten die Patienten auf die geeignete Dosis der gleichzeitig eingenommenen Monokomponenten eingestellt worden sein. Zum Zeitpunkt des Wechsels sollte die Dosisstärke von Candecor-Inda dann der Dosisstärke der gleichzeitig eingenommenen Monokomponenten entsprechen.

Wenn eine Änderung der Dosierung erforderlich ist, sollte diese durch individuelle Titration der Monokomponenten erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten muss der Plasmakreatininspiegel unter Berücksichtigung des Alters, Gewichts und Geschlechts angepasst werden. Ältere Patienten können in Abhängigkeit von der Nierenfunktion behandelt werden.

Nierenfunktionsstörung
Candecor-Inda ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min). Thiaziddiuretika und damit verwandte Arzneistoffe sind nur dann voll wirksam, wenn die Nierenfunktion normal oder nur geringfügig eingeschränkt ist.

Beeinträchtigung der Leberfunktion
Candecor-Inda ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz und/oder Cholestase (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Patienten mit schwarzer Hautfarbe
Der antihypertensive Effekt von Candecor-Inda ist aufgrund der Wirkstoffkomponente Candesartan bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger ausgeprägt als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche
Candecor-Inda wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Candecor-Inda wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht nachgewiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Candecor-Inda sollte einmal täglich morgens mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamidderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Schwere Leberinsuffizienz und/oder Cholestase.
- Die gleichzeitige Anwendung von Candecor-Inda mit Aliskiren-haltigen Produkten 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).
- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin Clearance unter 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4).
- Hepatische Enzephalopathie.
- Hypokaliämie.
- Kinder unter 1 Jahr (siehe Abschnitt 5.3).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen mit Bezug auf die Monokomponenten gelten auch für Candecor-Inda.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Candecor-Inda ist kontraindiziert bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin Clearance unter 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.3).

Wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron System hemmen, ist bei empfindlichen Patienten, die mit Candesartan behandelt werden, mit Veränderungen der Nierenfunktion zu rechnen.
Wenn Candesartan bei Bluthochdruck-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine Kontrolle der Serumkalium- und Serumkreatininspiegel in periodischen Abständen empfohlen.

Thiaziddiuretika und damit verwandte Arzneistoffe sind nur bei normaler bzw. höchstens geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion (Plasmakreatininspiegel < 25 mg/l bzw. < 220 µmol/l bei einem Erwachsenen) voll wirksam. Bei älteren Patienten ist dieser Plasmakreatininspiegel nach Alter, Gewicht und Geschlecht des jeweiligen Patienten entsprechend anzupassen. Hypovolämie, hervorgerufen durch diuretikabedingten Wasser- und Natriumverlust zu Therapiebeginn, führt zu einer Verminderung der glomerulären Filtration. Dadurch kann es zu einem Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs im Blut (BUN) und des Plasmakreatininspiegels kommen. Diese vorübergehende funktionelle Niereninsuffizienz bleibt bei Nierengesunden ohne Folgen, kann eine vorbestehende Niereninsuffizienz aber verschlechtern.

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/Indapamid abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

Einschränkung der Leberfunktion
Candecor-Inda ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz und/oder Cholestase (siehe Abschnitt 4.3).

Bei eingeschränkter Leberfunktion können mit Thiaziden verwandte Diuretika, insbesondere im Falle eines Elektrolyt-Ungleichgewichts, eine hepatische Enzephalopathie verursachen, was zu einem Leberkoma führen kann. In diesem Fall muss die Verabreichung von Candecor-Inda sofort abgebrochen 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. Candecor-Inda ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin Clearance unter 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenarterienstenose
Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, einschließlich Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) wie Candesartan, können bei Patienten mit bilateraler

Nierenarterienstenose bzw. Arterienstenose einer Einzelniere den Blutharnstoff und das Serumkreatinin erhöhen.

Nierentransplantation
Es liegen gegenwärtig keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Candesartan bei Patienten vor, die sich vor kurzem einer Nierentransplantation unterzogen haben.

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

Candecor-Inda ist nicht für die Initialtherapie geeignet. Bevor auf Candecor-Inda umgestellt wird, sollten die Patienten auf die geeignete Dosis der gleichzeitig eingenommenen Monokomponenten eingestellt worden sein.

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-Inda nicht empfohlen.

Kaliumplasmaspiegel
Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan 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. Die Kombination eines ACE-Hemmers, eines kaliumsparenden Diuretikums (z. B. Spironolacton) und Candesartan wird nicht empfohlen und sollte nur nach sorgfältiger Beurteilung von möglichem Nutzen und Risiken in Erwägung gezogen werden.

Der Abfall des Kaliumplasmaspiegels stellt das Hauptrisiko einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen, wie z. B. Indapamid, dar. Hypokaliämie kann Erkrankungen der Muskeln verursachen. Fälle von Rhabdomyolyse wurden berichtet, vor allem im Zusammenhang mit schwerer Hypokaliämie. Das Auftreten einer Hypokaliämie (Kaliumplasmaspiegel <3,4 mmol/l) ist insbesondere bei Hochrisikogruppen, d. h. bei unterernährten und/oder mehrfach medikamentös behandelten Patienten, älteren Patienten sowie bei Patienten mit Leberzirrhose und Ödem- bzw. Aszitesbildung, ferner bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und mit Herzinsuffizienz, zu vermeiden. Bei dieser Ausgangslage wird durch eine Hypokaliämie die Kardiotoxizität von Herzglykosiden sowie das Risiko von Herzrhythmusstörungen erhöht.

Ebenfalls zu den Risikopatienten zählen Personen mit einem langen QT-Intervall, und zwar unabhängig davon, ob dieses angeboren oder iatrogen erworben ist. Das Vorliegen einer Hypokaliämie sowie einer Bradykardie begünstigt dann das Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen, insbesondere der möglicherweise tödlich verlaufenden *Torsade de pointes*.
In allen oben genannten Fällen sind häufigere Kontrollen des Kaliumplasmaspiegels erforderlich, wobei die erste Kontrolle in der ersten Woche nach Therapiebeginn erfolgen sollte. Eine Hypokaliämie muss korrigiert werden. Eine Hypokaliämie, die in Zusammenhang mit niedrigen Magnesiumkonzentrationen im Serum auftritt, kann therapierefraktär sein, sofern der Magnesiumspiegel im Serum nicht korrigiert wird.

Candesartan kann eine Hyperkaliämie auslösen, während Indapamid zu einer Hypokaliämie führen kann, was die Sinnhaftigkeit für die gleichzeitige Verabreichung dieser Arzneimittel untermauert.

Natriumplasmaspiegel
Der Natriumplasmaspiegel ist vor Therapiebeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu kontrollieren. Da ein Abfall des Natriumplasmaspiegels zunächst asymptomatisch verlaufen kann, ist eine regelmäßige Kontrolle unverzichtbar. Bei älteren Patienten und Patienten mit Leberzirrhose sind engmaschige Kontrollen durchzuführen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).
Grundsätzlich kann es unter jeder Diuretikatherapie zu einer Hyponatriämie mit bisweilen sehr ernsten Folgen kommen. Eine Hyponatriämie in Verbindung mit einer Hypovolämie kann für eine Dehydratation und orthostatische Hypotonie verantwortlich sein. Der damit einhergehende Verlust von Chloridionen kann sekundär zu einer kompensatorischen metabolischen Alkalose führen. Die Inzidenz und der Schweregrad hierfür sind jedoch gering.

Magnesiumplasmaspiegel
Es hat sich gezeigt, dass Thiazide und verwandte Diuretika, einschließlich Indapamid, die Ausscheidung von Magnesium über den Urin erhöhen, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Calciumplasmaspiegel
Unter einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen kann es zu einer verminderten Calciumausscheidung im Urin sowie zu einem geringfügigen, vorübergehenden Anstieg des Calciumplasmaspiegels kommen. Eine manifeste Hyperkalzämie kann auch aufgrund eines nicht erkannten Hyperparathyreoidismus entstanden sein.Vor einer eventuellen Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion ist die Therapie mit dem Diuretikum abzubrechen.

Blutzuckerspiegel
Bei Diabetikern ist der Blutzuckerspiegel insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hypokaliämie engmaschig zu kontrollieren.

Harnsäurespiegel
Bei Patienten mit Hyperurikämie kann eine verstärkte Neigung zu Gichtanfällen bestehen.

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.

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).

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.

Lichtempfindlichkeit
Bei der Anwendung von Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen (siehe Abschnitt 4.8) sind Fälle von Lichtempfindlichkeitsreaktionen berichtet worden. Wenn während der Behandlung Lichtempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wird eine weitere Verabreichung des Diuretikums für notwendig erachtet, so wird empfohlen, die der Sonne oder künstlicher UVA-Strahlung ausgesetzten Hautareale zu schützen.

Leistungssportler
Leistungssportler sind darauf aufmerksam zu machen, dass dieses Arzneimittel den Wirkstoff Indapamid enthält, der bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom
Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Zu den Symptomen gehören akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen, die typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Medikation auftreten. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu einem dauerhaften Sehverlust führen. Die primäre Behandlung besteht darin, die Medikamenteneinnahme so schnell wie möglich zu beenden. Wenn der unkontrollierte Augeninnendruck bestehen bleibt, sollten sofortige medizinische oder chirurgische Behandlungen in Betracht gezogen werden. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms kann eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte gehören.

Sonstige Bestandteile

Candecor-Inda enthält Lactose.
Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Laktasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die Candesartan und Indapamid gemeinsam haben

Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für

Lithium
Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und ACE-Hemmern ist über reversible Anstiege der Serumlithium-Konzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Eine ähnliche Wirkung kann unter AIIRAs auftreten. Die Anwendung von Candesartan mit Lithium wird nicht empfohlen. Gleichzeitige Anwendung von Indapamid und Lithium kann zur Erhöhung des Lithiumblutspiegels mit Überdosierungssymptomatik wie unter einer kochsalzarmen Diät (verminderte Lithiumausscheidung im Urin) führen. Ist die Therapie mit Candecor-Inda dennoch unumgänglich, sind eine engmaschige Kontrolle des Lithiumblutspiegels und eine Dosisanpassung durch individuelle Titration der Wirkstoffe der freien Kombination erforderlich.

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

Bei Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer kann ein starker Blutdruckabfall und/oder ein akutes Nierenversagen bei Patienten mit bereits bestehendem Natriummangel (insbesondere bei Nierenarterienstenose) auftreten.

Wenn bei Hypertonie eine vorangegangene Diuretikatherapie möglicherweise zu einer Natriumverarmung geführt hat, ist es notwendig,
- entweder Candecor-Inda drei Tage vor Beginn der ACE-Hemmer-Therapie abzusetzen und dann ggf. zusätzlich ein kaliumausschwemmendes Diuretikum anzuwenden
- oder die ACE-Hemmer-Therapie mit niedriger Dosis zu beginnen und dann allmählich zu steigern.

Auf jeden Fall ist die Nierenfunktion (Bestimmung des Plasmakreatinins) in den ersten Wochen einer ACE-Hemmer-Therapie zu kontrollieren.

Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung von

Nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoffen (NSARs) (systemisch), einschließlich selektiven COX-2-Hemmern, hoch dosierter Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag)
Wenn AIIRAs wie Candesartan 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 und eine Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Begleittherapie in Betracht gezogen werden.

Eine Reduktion der blutdrucksenkenden Wirkung von Indapamid kann auftreten. Das Risiko eines akuten Nierenversagens bei Dehydratation (Verminderung der glomerulären Filtration) ist erhöht. Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen, und die Nierenfunktion ist bei Therapiebeginn zu kontrollieren.

Folgende Kombinationen erfordern besondere Aufmerksamkeit

Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Spironolacton, Triamteren)
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).

Auch wenn diese Kombination bei bestimmten Patienten sinnvoll ist, kann es zu Hypokaliämien oder Hyperkaliämien (insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Diabetes) kommen. Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels und EKG, ggf. Anpassung der Therapie.

Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Candesartan

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.

Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Indapamid

Bei folgenden Kombinationen sind besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich

Torsades de pointes-induzierende Substanzen
- Klasse Ia Antiarrhythmika (Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid),
- Klasse III Antiarrhythmika (Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid, Bretylium),
- bestimmte Antipsychotika:
  - Phenothiazine (Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin),
  - Benzamide (Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid),
  - Butyrophenone (Droperidol, Haloperidol),
- andere Antipsychotika (z. B. Pimozid),
- andere Substanzen: (z. B.: Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i. v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Vincamin i. v., Methadon, Astemizol, Terfenadin).

Erhöhtes Risiko von ventrikulären Arrhythmien, insbesondere *Torsade de pointes* (begünstigt durch Hypokaliämie). Kontrolle auf Hypokaliämie und ggf. Korrektur, bevor mit dieser Kombination begonnen wird. Klinische Kontrolle, Kontrolle der Plasmaelektrolyte und EKG-Überwachung.
Es sollten bevorzugt Substanzen verwendet werden, die nicht den Nachteil haben, bei gleichzeitig vorhandener Hypokaliämie *Torsade de pointes* hervorzurufen.

Sonstige Mittel mit kaliumspiegelsenkender Wirkung: Amphotericin B (i. v.), Gluco- und Mineralokortikoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxantien
Erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie (additive Wirkung).

Kontrolle und ggf. Korrektur des Kaliumplasmaspiegels; dies ist insbesondere unter einer Behandlung mit Herzglykosiden zu beachten. Nicht-stimulierende Laxantien bei diesen Patienten anwenden.

Baclofen
Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung.
Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen, und die Nierenfunktion ist zu Therapiebeginn zu kontrollieren.

Digitalispräparate
Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie begünstigen die toxischen Nebenwirkungen der Digitalisglykoside. Eine Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels, Magnesiumplasmaspiegels und EKG-Überwachung wird empfohlen, ggf. sollte die Therapie angepasst werden.

Folgende Kombinationen erfordern besondere Aufmerksamkeit

Allopurinol
Die gleichzeitige Anwendung mit Indapamid kann die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

Bei folgenden Kombinationen sind ferner Wechselwirkungen möglich

Metformin
Erhöhtes Risiko einer Metformin-induzierten Lactatazidose aufgrund der Möglichkeit einer funktionellen Niereninsuffizienz in Zusammenhang mit einer Diuretikatherapie, insbesondere bei einer Behandlung mit Schleifendiuretika. Metformin ist daher nicht anzuwenden, wenn der Plasmakreatininspiegel 15 mg/l (135 µmol/l) bei Männern bzw. 12 mg/l (110 µmol/l) bei Frauen übersteigt.

Jodhaltige Kontrastmittel
Bei einer durch Diuretika verursachten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko von akutem Nierenversagen, wenn jodhaltige Kontrastmittel (insbesondere in hohen Dosen) verwendet werden. Rehydratation vor Verabreichung des jodhaltigen Kontrastmittels.

Trizyklische Antidepressiva (Imipramintyp), Neuroleptika
Blutdrucksenkende Wirkung und erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additive Wirkung).

Calcium(salze)
Risiko einer Hyperkalzämie durch verminderte Calciumausscheidung im Urin.

Ciclosporin, Tacrolimus
Risiko erhöhter Kreatininspiegel im Blut ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporinspiegel, auch bei normalem Wasser- und Natriumhaushalt.

Kortikoide, Tetracosactid (systemisch)
Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung (Wasser- und Natriumretention durch Kortikoide).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Candecor-Inda wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.
Die Anwendung von Candecor-Inda während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist die Anwendung von AIIRAs 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).

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Indapamid bei Schwangeren vor. Eine längere Exposition gegenüber Thiaziden während des dritten Schwangerschaftstrimesters kann zu einem erniedrigten Plasmavolumen bei der Mutter sowie einem verringerten uteroplazentaren Blutfluss führen, wodurch eine feto-plazentare Ischämie und Wachstumsstörungen auftreten können.
Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).
Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Indapamid während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Candesartan in der Stillzeit vorliegen, wird Candesartan nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeburten gestillt werden.

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Indapamid/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es kann zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamid-Derivaten sowie zu einer Hypokaliämie kommen. Ein Risiko für das Neugeborene Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Indapamid ist eng mit den Thiaziddiuretika verwandt, die mit einem Rückgang oder sogar einer Unterdrückung der Milchproduktion in Verbindung gebracht wurden. Die Anwendung von Indapamid während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Fertilität

Reproduktionstoxizitätsstudien an Ratten haben keine Auswirkung auf die männliche und weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen sind nicht zu erwarten.

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

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, durchgeführt. Jedoch kann es zu unterschiedlichen Reaktionen im Zusammenhang mit der Blutdrucksenkung kommen, und es sollte in Betracht gezogen werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit während einer Behandlung mit Candecor-Inda auftreten können. In der Folge kann die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

- 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)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In kontrollierten klinischen Studien waren die Nebenwirkungen leicht und vorübergehend. Die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen zeigte keinen Zusammenhang mit der angewendeten Dosis von Candesartan oder dem Lebensalter. Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen kamen ungefähr gleich häufig vor wie unter Candesartan (3,1 %) und Placebo (3,2 %). Bei einer zusammenfassenden Analyse von Daten aus klinischen Studien bei hypertensiven Patienten wurden Nebenwirkungen unter Candesartan definiert auf Basis der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen unter Candesartan, 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 am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Indapamid sind Hypokaliämie, Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem seitens der Haut, bei Patienten mit einer Prädisposition für allergische und asthmatische Reaktionen sowie makulopapulöse Ausschläge.

Die folgende Tabelle gibt die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung wieder.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	**Nebenwirkungen**	**Candesartan**	**Indapamid**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Atemwegsinfektionen	Häufig	–
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie, Agranulozytose	Sehr selten	Sehr selten
	Neutropenie	Sehr selten	–
	Thrombozytopenie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie	–	Sehr selten

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkaliämie	Sehr selten	–
	Hypokaliämie	–	Häufig
	Hyponatriämie	Sehr selten	Gelegentlich
	Hypochlorämie, Hypomagnesiämie	–	Selten
	Hyperkalzämie	–	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Vertigo, Kopfschmerzen	Häufig	Selten
	Fatigue, Parästhesie	–	Selten
	Synkope	–	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Myopie, verschwommenes Sehen, Sehstörungen, akutes Winkelverschluss-glaukom, chorioidaler Erguss	–	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Arrhythmien	–	Sehr selten
	Torsade de pointes (potentiell tödlich verlaufend, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	–	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	–	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Sehr selten	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Sehr selten	Selten
	Diarrhö	Nicht bekannt	–
	Erbrechen	–	Gelegentlich
	Verstopfung, Mundtrockenheit	–	Selten
	Pankreatitis	–	Sehr selten
	Intestinales Angioödem	Sehr selten	–
Leber- und Gallenerkrankungen	veränderte Leberfunktion	Sehr selten	Sehr selten
	Erhöhte Leberenzymwerte	Sehr selten	–
	Hepatitis	Sehr selten	Nicht bekannt
	Möglichkeit des Auftretens einer hepatischen Encephalopathie im Falle einer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	–	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus	Sehr selten	–
	Überempfindlichkeitsreaktionen, makulopapulöser Ausschlag	–	Häufig
	Angioneurotisches Ödem, Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrom	–	Sehr selten
	Möglichkeit einer Exazerbation eines vorbestehenden akuten systemischen Lupus erythematodes, Lichtempfindlich-keitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	–	Nicht bekannt

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Sehr selten	Nicht bekannt
	Rückenschmerzen, Arthralgie	Sehr selten	–
	Muskelspasmen, Muskelschwäche, Rhabdomyolyse	–	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Einschränkung der Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen bei anfälligen Patienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Sehr selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion	–	Gelegentlich
Untersuchungen	Verlängerung des QT-Intervalls im EKG (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5), erhöhte Blutzuckerwerte (siehe Abschnitt 4.4), erhöhte Blutharnsäurewerte (siehe Abschnitt 4.4)	–	Nicht bekannt

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
In klinischen Phase II- und Phase III-Studien, die Indapamid 1,5 mg und 2,5 mg verglichen, zeigte die Analyse der Kaliumplasmaspiegel einen dosisabhängigen Effekt von Indapamid:
- Indapamid 1,5 mg: Kaliumplasmaspiegel < 3,4 mmol/l wurde bei 10 % der Patienten und ein Wert von < 3,2 mmol/l bei 4 % der Patienten nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasmaspiegels 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Kaliumplasmaspiegel < 3,4 mmol/l wurde bei 25 % der Patienten und ein Wert von < 3,2 mmol/l bei 10 % der Patienten nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasmaspiegels 0,41 mmol/l.

Laborwerte
In der Regel hat Candesartan 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 Candesartan 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 (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 von Candesartan sich hauptsächlich als symptomatische Hypotonie und als Schwindel manifestiert. In Fallberichten zu Überdosen (von bis zu 672 mg Candesartan) erholten sich die Patienten ohne Zwischenfälle.

Bis zu einer Dosis von 40 mg, also dem 16-fachen der therapeutischen Dosis, kam es unter Indapamid zu keinen toxischen Erscheinungen.

Akute Intoxikationen äußern sich vor allem durch Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes (Hyponatriämie, Hypokaliämie). Klinisch kann es zu Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, Krämpfen, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Verwirrtheitszuständen, Polyurie oder Oligurie bis hin zu Anurie (durch Hypovolämie) kommen.

Maßnahmen
Zu den Sofortmaßnahmen bei einer Überdosierung mit Candecor-Inda kann die Verabreichung von Aktivkohle gehören, um die Absorption der eingenommenen Wirkstoffe zu verringern, gefolgt von der Wiederherstellung eines normalen Wasser- und Elektrolythaushaltes in einem darauf spezialisierten Zentrum.
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-Rezeptorblocker (ARB), Kombinationen, Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) und Diuretika, ATC-Code: C09DA06

Wirkmechanismus

Candesartan ist ein Angiotensin-II-Rezeptorblocker. 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.

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit Indolring und pharmakologisch mit den Thiaziddiuretika verwandt. Der Wirkmechanismus besteht in der Hemmung der Natriumrückresorption im proximalen Teil des distalen Nierentubulus.

Pharmakodynamische Effekte

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.

Indapamid führt zu einer vermehrten Natrium- und Chloridausscheidung und in geringerem Umfang auch zu einer vermehrten Kalium- und Magnesiumausscheidung im Urin. Dadurch verstärkt es die Diurese und wirkt blutdrucksenkend.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Im Zusammenhang mit Candesartan

Bei Hypertonie bewirkt Candesartan eine dosisabhängige, langanhaltende 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 Candesartan setzt die antihypertensive Wirkung in der Regel innerhalb von 2 Stunden ein. Bei kontinuierlicher Therapie wird bei jeder der empfohlenen Dosen die blutdruck-senkende 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 1 268 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie verglichen. Die Blutdrucksenkung im Wirkminimum (Systole/Diastole) betrug 13,1/10,5 mmHg unter Candesartan 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, $p < 0,0001/p < 0,0001$).
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 5 156 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 (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Die Patienten erhielten entweder Candesartan 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 1 000 Patientenjahren gegenüber 30,0 Ereignissen pro 1 000 Patientenjahren in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio (HR) 0,89; 95 %-Konfidenzintervall 0,75 – 1,06; p = 0,19).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-systems (RAAS)
In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET" [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D" [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET"–Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

Im Zusammenhang mit Indapamid

In klinischen Studien der Phase II und III erwies sich Indapamid als Monotherapie über 24 Stunden als blutdrucksenkend wirksam, wobei die antihypertensive Wirkung bereits mit Dosierungen erzielt wurde, bei denen die diuretischen Eigenschaften nur schwach ausgeprägt waren.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid steht mit einer Verbesserung der arteriellen Compliance und einer Verminderung des peripheren Gesamtwiderstands und des arteriolären Widerstands in Zusammenhang.

Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Bei Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen wird bei einer bestimmten Dosis ein Plateau der blutdrucksenkenden Wirkung erreicht, während die Nebenwirkungen mit steigender Dosierung weiter zunehmen. Daher sollte bei fehlender Wirksamkeit eine Dosiserhöhung unterbleiben.

Darüber hinaus wurde bei Hypertonikern kurz-, mittel- und langfristig nachgewiesen, dass Indapamid:
- fettstoffwechselneutral ist (kein Einfluss auf Triglyzeride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin),

- kohlenhydratstoffwechselneutral ist, auch bei Hypertonikern mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Candesartan
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.

Indapamid
Indapamid hat eine hohe Bioverfügbarkeit (93 %). Die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels (T_{max}) liegt zwischen 1 und 2 Stunden nach Verabreichung von 2,5 mg. Die Bindung von Indapamid an Plasmaproteine liegt über 75 %. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 14 bis 24 Stunden (Mittelwert 18 Stunden). Bei wiederholter Verabreichung von Indapamid steigt die Plasmakonzentration im Vergleich zur einmaligen Verabreichung auf ein Plateau an, doch bleibt dieses „Plateau“ im Laufe der Zeit stabil und führt nicht zur Akkumulation.

Biotransformation und Elimination

Candesartan
Candesartan wird zum größten Teil unverändert über Urin und Galle ausgeschieden, und nur ein geringer Prozentsatz 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.

Indapamid
Die renale Ausscheidung macht weniger als 10 % der gesamten systemischen Ausscheidung von Indapamid aus, was die dominierende Rolle der hepatischen Ausscheidung zeigt. Das metabolisierte Indapamid wird hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Die pharmakokinetischen Parameter sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz unverändert.

Pharmakokinetik in speziellen Populationen

Candesartan
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

Candecor-Inda wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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 (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Candesartan
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 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 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, Candesartan nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).
Es ist zu berücksichtigen, dass Candecor-Inda bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen wird (siehe Abschnitt 4.2).

Indapamid
Indapamid zeigte in Untersuchungen keine mutagenen und kanzerogenen Eigenschaften. Die höchsten *p.o.* verabreichten Dosen (40- bis 8 000-fache therapeutische Dosis) zeigten in verschiedenen Tiermodellen eine Exazerbation der diuretischen Eigenschaften von Indapamid. Die Hauptvergiftungssymptome in den akuten Toxizitätsstudien nach intravenöser und intraperitonealer Verabreichung von Indapamid waren auf die pharmakologische Wirkung von Indapamid zurückzuführen, z. B. Bradypnoe und periphere Vasodilatation. Reproduktionstoxizitätsstudien zeigten keine Embryotoxizität und Teratogenität. Die Fertilität war weder bei männlichen noch weiblichen Ratten eingeschränkt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogol 8 000
Hyprolose (53,4-80,5 % m/m Hydroxypropoxy-Gruppen)
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Carmellose-Calcium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Eisen(III)-oxid (E172) – nur *in 16 mg/2,5 mg Tabletten*

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/PVDC//Aluminium): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 Tabletten in einer Faltschachtel (Umkarton) verpackt.

Kalenderpackung
Blisterpackung (PVC/PVDC//Aluminium): 14, 28, 56, 84, 98 Tabletten in einer Faltschachtel (Umkarton) verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung

7. INHABER DER ZULASSUNG

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

7014478.00.00
7014479.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.12.2024

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig