zur Verfügung gestellt von Gebrauchs.info

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Candesartancilexetil Mylan 4 mg Tabletten
Candesartancilexetil Mylan 8 mg Tabletten
Candesartancilexetil Mylan 16 mg Tabletten
Candesartancilexetil Mylan 32 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Candesartancilexetil Mylan 4 mg Tabletten:
Eine Tablette enthält 4 mg Candesartancilexetil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Tablette ***Candesartancilexetil Mylan 4 mg*** enthält 95,1 mg Lactose-Monohydrat.

Candesartancilexetil Mylan 8 mg Tabletten:
Eine Tablette enthält 8 mg Candesartancilexetil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Tablette ***Candesartancilexetil Mylan 8 mg*** enthält 190,1 mg Lactose-Monohydrat.

Candesartancilexetil Mylan 16 mg Tabletten:
Eine Tablette enthält 16 mg Candesartancilexetil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Tablette ***Candesartancilexetil Mylan 16 mg*** enthält 181,7 mg Lactose-Monohydrat.

Candesartancilexetil Mylan 32 mg Tabletten:
Eine Tablette enthält 32 mg Candesartancilexetil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Tablette ***Candesartancilexetil Mylan 32 mg*** enthält 363,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Candesartancilexetil Mylan 4 mg Tabletten sind weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit der Gravur *CC* auf einer Seite und *04* auf der anderen Seite, sowie mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

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

Candesartancilexetil Mylan 8 mg Tabletten sind weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit der Gravur *CC* auf einer Seite und *08* auf der anderen Seite, sowie mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

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

Candesartancilexetil Mylan 16 mg Tabletten sind hellrot gefärbte, runde, bikonvexe Tabletten mit der Gravur *CC* auf einer Seite und *16* auf der anderen Seite, sowie mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

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

Candesartancilexetil Mylan 32 mg Tabletten sind hellrot gefärbte, elliptische, bikonvexe Tabletten mit der Gravur *CC* und *32* auf der selben Seite, sowie mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Candesartancilexetil Mylan ist angezeigt zur:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung bei Hypertonie

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

Ältere Patienten
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).

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Anfangsdosis von 4 mg einmal täglich empfohlen. Die Dosis kann gemäß dem Ansprechen angepasst werden. ***Candesartancilexetil 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 Candesartancilexetil 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 ***Candesartancilexetil Mylan*** und eine Begleittherapie häufiger notwendig sein als bei Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche von 6 bis < 18 Jahren:
Als Anfangsdosis werden 4 mg einmal täglich empfohlen.

- Patienten mit weniger als 50 kg Körpergewicht: Bei manchen Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert wird, kann die Dosis auf maximal 8 mg einmal täglich erhöht werden.
- Patienten mit 50 kg Körpergewicht und mehr: Bei manchen Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert wird, kann die Dosis auf maximal 8 mg einmal täglich und später bei Bedarf auf 16 mg einmal täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dezember 2014 Candesartancilexetil Mylan NL/H/1779/001-004/DC 201412 (1)

Aktualisierungsstand Gebrauchs.info Oktober 2015

zur Verfügung gestellt von Gebrauchs.info

Dosierungen von mehr als 32 mg wurden bei Kindern und Jugendlichen bislang noch nicht untersucht.

Die blutdrucksenkende Wirkung wird innerhalb von 4 Wochen weitgehend erreicht.

Bei Kindern mit möglichem intravaskulärem Volumenmangel (z. B. mit Diuretika behandelte Patienten, vor allem jene mit eingeschränkter Nierenfunktion) sollte die Behandlung mit ***Candesartancilexetil Mylan*** unter strenger ärztlicher Aufsicht begonnen und eine geringere Anfangsdosis als die oben genannte allgemeine Anfangsdosis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Verwendung von Candesartancilexetil wurde bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73m^2 noch nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche mit schwarzer Hautfarbe
Die blutdrucksenkende Wirkung von Candesartancilexetil ist bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger ausgeprägt als bei Patienten mit anderer Hautfarbe.

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

Candesartancilexetil Mylan ist kontraindiziert bei Kindern unter einem Jahr (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung bei Herzinsuffizienz
Die übliche empfohlene Anfangsdosis von Candesartancilexetil 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. ***Candesartancilexetil Mylan*** kann gemeinsam mit anderen Arzneimitteln gegen Herzinsuffizienz angewendet werden, einschließlich ACE-Hemmern, Betablockern, Diuretika und Digitalis oder einer Kombination dieser Arzneimittel. ***Candesartancilexetil 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 ***Candesartancilexetil 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 bei Kindern zwischen Geburt und 18 Jahren wurde für die Behandlung von Herzinsuffizienz nicht belegt. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Candesartancilexetil Mylan sollte einmal täglich mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Bioverfügbarkeit von Candesartancilexetil 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.

Kinder unter 1 Jahr (siehe Abschnitt 5.3).

Die gleichzeitige Anwendung von ***Candesartancilexetil 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

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

Wenn ***Candesartancilexetil 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 ***Candesartancilexetil 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 ***Candesartancilexetil 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.

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.

Gleichzeitige Behandlung mit einem ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz
Bei Anwendung von ***Candesartancilexetil 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 Durch-

Dezember 2014 Candesartancilexetil Mylan NL/H/1779/001-004/DC 201412 (1)

Aktualisierungsstand Gebrauchs.info Oktober 2015

zur Verfügung gestellt von Gebrauchs.info

führung 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 AT1-Rezeptorblockade reagieren. Deshalb sollte ***Candesartancilexetil 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 ***Candesartancilexetil Mylan*** bei Patienten, bei denen vor Kurzem eine Nierentransplantation vorgenommen wurde, liegen keine Erfahrungen vor.

Hypotonie
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann unter der Behandlung mit ***Candesartancilexetil 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.

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 ***Candesartancilexetil Mylan*** bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Hyperkaliämie
Die gleichzeitige Anwendung von ***Candesartancilexetil Mylan*** mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die die Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), kann zu einer Erhöhung des Serumkaliums bei hypertensiven Patienten führen. Soweit erforderlich, sollte eine Kontrolle des Kaliums vorgenommen werden. Bei Herzinsuffizienz-Patienten, die mit ***Candesartancilexetil 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 ***Candesartancilexetil Mylan*** wird nicht empfohlen und sollte nur nach sorgfältiger Beurteilung der möglichen Nutzen und Risiken in Erwägung gezogen werden.

Allgemeines
Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion überwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen (z. B. Patienten mit schwerer kongestiver Herzinsuffizienz oder renaler Grunderkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose), wurden akute Hypotonie, Azotämie, Oligurie 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 Candesartancilexetil kann durch andere Arzneimittel mit blutdrucksenkenden Eigenschaften verstärkt werden, unabhängig davon, ob diese als Antihypertensivum oder für andere Inikationen verschrieben wurden.

Candesartancilexetil Mylan enthält Laktose. Patienten mit der seltenen angeborenen Galaktoseintoleranz, Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Schwangerschaft
Die Behandlung mit AIIRAs sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, einschließlich Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Die Verwendung von Candesartan wurde bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73m^2 nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Kindern mit möglichem intravaskulärem Volumenmangel (z. B. mit Diuretika behandelte Patienten, vor allem jene mit eingeschränkter Nierenfunktion) sollte die Behandlung mit ***Candesartancilexetil Mylan*** unter strenger ärztlicher Aufsicht begonnen und eine geringere Anfangsdosis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei postmenarchen Patientinnen muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft regelmäßig untersucht werden. Es sollten angemessene Informationen vermittelt und/oder Maßnahmen ergriffen werden, um das Risiko einer Exposition während der Schwangerschaft abzuwenden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

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.

Dezember 2014 Candesartancilexetil Mylan NL/H/1779/001-004/DC 201412 (1)

Aktualisierungsstand Gebrauchs.info Oktober 2015

zur Verfügung gestellt von Gebrauchs.info

Eine ähnliche Wirkung kann unter AIIRAs auftreten. Die Anwendung von Candesartancilexetil 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 einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kinder und Jugendliche
Wechselwirkungsstudien 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 AIIRAs während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von AIIRAs vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit
Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von ***Candesartancilexetil Mylan*** in der Stillzeit vorliegen, wird ***Candesartancilexetil Mylan*** nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil 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 Auswirkung von Candesartancilexetil 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 ***Candesartancilexetil 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.

Tabelle 1 auf Seite 5 zeigt Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung.

Die Häufigkeiten, welche in den Tabellen des gesamten Abschnitts 4.8 angegeben werden, sind:

Sehr häufig	(≥ 1/10),
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10),
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100),
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und
Sehr selten	(< 1/10.000).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit von Candesartancilexetil wurde in einer 4-wöchigen klinischen Wirksamkeitsstudie und einer 1-jährigen Open-Label-Studie an 255 Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie im Alter von 6 bis < 18 Jahren untersucht (siehe Abschnitt 5.1). In beinahe allen unterschiedlichen Systemorganklassen bewegte sich die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Kindern innerhalb der Bereiche „häufig" bzw. „gelegentlich". Während die Art und Schwere der Nebenwirkungen mit denen bei Erwachsenen vergleichbar sind (siehe Tabelle oben), traten alle Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger auf als bei Erwachsenen, insbesondere:

- Kopfschmerzen, Schwindel und Infektionen der oberen Atemwege kommen bei Kindern sehr häufig (d. h. ≥ 1/10) und bei Erwachsenen häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) vor.
- Husten ist bei Kindern sehr häufig (d. h. > 1/10) und bei Erwachsenen sehr selten (< 1/10.000).
- Ausschlag tritt bei Kindern häufig (d. h. ≥ 1/100 bis < 1/10) und bei Erwachsenen sehr selten (< 1/10.000) auf.
- Hyperkaliämie, Hyponatriämie und abnormale Leberfunktionen kommen bei Kindern gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) und bei Erwachsenen sehr selten (< 1/10.000) vor.
- Sinus-Arrhythmien, Nasopharyngitis und Fieber (Pyrexie) sind bei Kindern häufig (d. h. ≥ 1/100 bis < 1/10) und oropharyngeale Schmerzen sehr häu-

Dezember 2014 Candesartancilexetil Mylan NL/H/1779/001-004/DC 201412 (1)

Aktualisierungsstand Gebrauchs.info Oktober 2015

zur Verfügung gestellt von Gebrauchs.info

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung bei der Behandlung der Hypertonie

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

Tabelle 2: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung bei der Behandlung der Herzinsuffizienz

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

fig (d. h. ≥ 1/10), während bei Erwachsenen von keinen derartigen Fällen berichtet wurde. Allerdings handelt es sich dabei um vorübergehende und weitverbreitete Kinderkrankheiten.

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Candesartancilexetil weicht bei Pädiatriepatienten nicht deutlich vom Sicherheitsprofil der Erwachsenen ab.

Laborwerte
Im Allgemeinen gab es keine klinisch wichtigen Auswirkungen von ***Candesartancilexetil Mylan*** auf die Routine-Laborparameter. Wie bei anderen Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren zeigte sich ein geringfügiges Absinken des Hämoglobins. Bei Patienten, die ***Candesartancilexetil 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.

Behandlung der Herzinsuffizienz
Das Nebenwirkungsprofil von ***Candesartancilexetil Mylan*** bei herzinsuffizienten Patienten war im Einklang mit der Pharmakologie des Wirkstoffs und dem Gesundheitszustand der Patienten. Im CHARM-Studienprogramm, in dem ***Candesartancilexetil Mylan*** in Dosierungen von bis zu 32 mg (n = 3803) mit Placebo (n = 3796) verglichen wurde, brachen 21,0 % der Candesartancilexetil-Gruppe und 16,1 % der Placebo-Gruppe die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Die am häufigsten beobachteten 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 obenstehende Tabelle 2 zeigt Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung.

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

Dezember 2014 Candesartancilexetil Mylan NL/H/1779/001-004/DC 201412 (1)

Aktualisierungsstand Gebrauchs.info Oktober 2015

zur Verfügung gestellt von Gebrauchs.info

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 es wahrscheinlich, dass eine Überdosierung sich hauptsächlich als symptomatische Hypotonie und als Schwindel manifestiert. In Einzelfallberichten zu Überdosierungen (von bis zu 672 mg Candesartancilexetil) 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. Candesartancilexetil lässt sich durch Hämodialyse nicht entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein
ATC-Code: C09CA06

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 (AT1) vermittelt.

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 AT1-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 Candesartancilexetil und ACE-Hemmern war die Inzidenz von Husten bei den Patienten, die Candesartan erhielten, geringer. Weder bindet Candesartancilexetil an noch blockiert es andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, die bekannterweise für die kardiovaskuläre Regulation bedeutend sind. Der Antagonismus des Angiotensin-II-(AT1)-Rezeptors führt zu einem dosisabhängigen Anstieg der Plasma-Renin-Spiegel, Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel und zu einer Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentration.

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).

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 1268 Patienten mit leichter bis mäßiger Hypertonie verglichen. Die minimale Absenkung des Blutdrucks (systolisch/diastolisch) betrug 13,1/10,5 mmHg unter Candesartancilexetil 32 mg einmal täglich und 10,0/8,7 mmHg unter Losartan-Kalium 100 mg einmal täglich (Unterschied der Blutdrucksenkung 3,1/1,8 mmHg, $p < 0{,}0001$/$p < 0{,}0001$).

Wenn Candesartancilexetil zusammen mit Hydrochlorothiazid angewendet

Dezember 2014 Candesartancilexetil Mylan NL/H/1779/001-004/DC 201412 (1)

Aktualisierungsstand Gebrauchs.info Oktober 2015

zur Verfügung gestellt von Gebrauchs.info

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 5156 Patienten mit diastolischer Hypertonie war die Blutdrucksenkung während der Therapie mit Candesartan bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe signifikant geringer als bei Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg, p < 0,0001/p < 0,0001).

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

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 4937 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 1000 Patientenjahren gegenüber 30,0 Ereignissen pro 1000 Patientenjahren in der Kontrollgruppe (relatives Risiko 0,89; 95 % KI 0,75 bis 1,06; p = 0,19).

Herzinsuffizienz

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

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

Bei CHARM-Alternative war der zusammengesetzte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung im Vergleich zu Placebo unter Candesartancilexetil 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 Candesartancilexetil (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 Be-

Dezember 2014 Candesartancilexetil Mylan NL/H/1779/001-004/DC 201412 (1)

Aktualisierungsstand Gebrauchs.info Oktober 2015

zur Verfügung gestellt von Gebrauchs.info

tablocker 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.

Kinder und Jugendliche – Hypertonie

Die blutdrucksenkende Wirkung von Candesartan wurde an hypertonen Kindern im Alter von 1 bis < 6 Jahren und von 6 bis < 17 Jahren in zwei randomisierten, doppelblinden, multizentrischen 4-wöchigen Dosisfindungsstudien untersucht.

93 Kinder zwischen 1 und < 6 Jahren, 74 % davon mit Nierenerkrankungen, wurden auf eine orale Dosis der Candesartancilexetil-Suspension (0,05; 0,20 oder 0,40 mg/kg einmal täglich) randomisiert. Primär wurde die zunehmende Änderung des systolischen Blutdrucks (SBP) aufgrund der Dosierung analysiert. SBP und diastolischer Blutdruck (DBP) sanken bei den drei Candesartancilexetil-Dosierungen um 6,0/5,2 bis 12,0/11,1 mmHg, ausgehend vom Basiswert. Da es jedoch keine Placebogruppe gab, bleibt der tatsächliche Wirkungsumfang auf den Blutdruck ungewiss, was eine abschließende Beurteilung des Nutzen-Risiko-Profils in dieser Altersgruppe erschwert.

240 Kinder zwischen 6 und < 17 Jahren wurden auf Placebo oder niedrige, mittlere oder hohe Dosierungen von Candesartancilexetil in einem Verhältnis von 1 : 2 : 2 : 2 randomisiert. Bei Kindern mit einem Gewicht von < 50 kg betrug die Candesartancilexetil-Dosis 2, 8 oder 16 mg einmal täglich. Kinder mit einem Gewicht von > 50 kg erhielten einmal täglich 4, 16 oder 32 mg Candesartancilexetil. Candesartancilexetil als Gesamtdosis senkte den SiSBP um 10,2 mmHg (P < 0,0001) und den SiDBP (P = 0,0029) um 6,6 mmHg, ausgehend vom Basiswert. In der Placebogruppe gab es ebenfalls eine Reduzierung um 3,7 mmHg beim SiSBP (p = 0,0074) und 1,80 mmHg beim SiDBP (p = 0,0992) ausgehend vom Basiswert. Trotz des großen Placebo-Effekts waren die einzelnen Candesartancilexetil-Dosierungen (und die Gesamtdosis) dem Placebo deutlich überlegen. Die größte blutdrucksenkende Wirkung bei Kindern unter und über 50 kg wurde mit Dosierungen von 8 mg bzw. 16 mg erreicht. Darüber hinaus stagnierte die Wirkung.

Von den Teilnehmern an dieser Studie hatten 47 % eine schwarze Hautfarbe und 29 % waren weiblich; das durchschnittliche Alter +/- SD betrug 12,9 +/- 2,6 Jahre. In der Altersgruppe von 6 bis < 17 Jahren zeichnete sich ab, dass bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe eine geringere blutdrucksenkende Wirkung erzielt werden konnte als bei Patienten mit anderer Hautfarbe.

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 Ausscheidung

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

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion stiegen C_{max} und AUC von Candesartancilexetil während wiederholter Dosierung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um ca. 50 % bzw. 70 % an, $t_{1/2}$ blieb unverändert. Die entsprechenden Veränderungen bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion betrugen ca. 50 % bzw. 110 %. Die terminale $t_{1/2}$ von Candesartancilexetil war bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ungefähr verdoppelt. Die AUC von Candesartancilexetil 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 in zwei PK-Einzeldosisstudien an hypertonen Kindern im Alter von 1 bis < 6 Jahren und von 6 bis < 17 Jahren untersucht.

10 Kindern im Alter von 1 bis < 6 Jahren mit 10 bis < 25 kg Gewicht wurde eine Einzeldosis von 0,2 mg/kg als orale Suspension verabreicht. Es war kein Zusammenhang zwischen C_{max} und AUC mit dem Alter oder Gewicht festzustellen. Clearance-Daten wurden nicht erfasst, weshalb ein möglicher Zusammenhang zwischen Clearance und Gewicht/Alter in dieser Population unbekannt ist.

Aktualisierungsstand Gebrauchs.info Oktober 2015

zur Verfügung gestellt von Gebrauchs.info

22 Kinder im Alter zwischen 6 und < 17 Jahren erhielten eine Einzeldosis von 16 mg in Tablettenform. Es war kein Zusammenhang zwischen C_{max} und AUC mit dem Alter festzustellen. Jedoch ergab sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Gewicht sowie C_{max} (p = 0,012) und AUC (p = 0,011). Clearance-Daten wurden nicht erfasst, weshalb ein möglicher Zusammenhang zwischen Clearance und Gewicht/Alter in dieser Population unbekannt ist.

Kinder > 6 Jahre zeigten eine ähnliche Exposition wie Erwachsene, die dieselbe Dosis erhielten.

Die Pharmakokinetik von Candesartancilexetil wurde an pädiatrischen Patienten < 1 Jahr nicht untersucht.

Präklinische Daten zur Sicherheit

Unter klinisch relevanten Dosen gab es keine Hinweise auf eine abnorme systemische oder eine Zielorgan-Toxizität. In präklinischen Sicherheitsstudien hatte Candesartancilexetil in hohen Dosen bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen Wirkungen auf die Nieren und auf die Parameter der roten Blutkörperchen. Candesartancilexetil 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 Candesartancilexetil hervorgerufen, was eine Folge der hypotensiven Wirkung sein könnte, welche zu Veränderungen der Nierendurchblutung führt. Darüber hinaus führte Candesartancilexetil zu Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen. Man nimmt an, dass diese Veränderungen durch die pharmakologische Aktivität von Candesartancilexetil verursacht werden. Für therapeutische Dosen von Candesartancilexetil beim Menschen scheint die Hyperplasie/Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen keinerlei Bedeutung zu haben.

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

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

Es gab keine Anzeichen auf Kanzerogenität.

In präklinischen Studien an neugeborenen und jugendlichen normotonen Ratten führte Candesartan zu einer Verminderung von Körper- und Herzgewicht. Wie auch bei erwachsenen Tieren werden diese Effekte als Folge der pharmakologischen Wirkung von Candesartan angesehen. Bei der niedrigsten Dosis von 10 mg/kg war die Candesartan-Exposition zwischen 12- und 78-mal so hoch wie bei Kindern im Alter von 1 bis < 6 Jahren, die Candesartancilexetil mit einer Dosierung von 0,2 mg/kg erhalten haben, und 7- bis 54-mal so hoch wie bei Kindern zwischen 6 und < 17 Jahren, die Candesartancilexetil mit einer Dosierung von 16 mg erhalten haben. Da bei diesen Studien kein NOEL (No Observed Effect Level) bestimmt wurde, ist eine Sicherheitsgrenze für die Wirkung auf das Herzgewicht und die klinische Relevanz der Ergebnisse nicht bekannt.

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System spielt eine wichtige Rolle bei der intrauterinen Entwicklung der Nieren. Bei sehr jungen Mäusen hat eine Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer abnormalen Nierenentwicklung geführt. Die Gabe von Arzneimitteln, die direkt auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, kann die normale renale Entwicklung beeinträchtigen. Deshalb sollte Kindern unter 1 Jahr kein Candesartancilexetil verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Candesartancilexetil Mylan 4 mg/- 8 mg Tabletten:
Docusat-Natrium
Natriumdodecylsulfat
Carmellose-Calcium
Vorverkleisterte Maisstärke
Hyprolose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Candesartancilexetil Mylan 16 mg/- 32 mg Tabletten:
Docusat-Natrium
Natriumdodecylsulfat
Carmellose-Calcium
Vorverkleisterte Maisstärke
Hyprolose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Candesartancilexetil Mylan 4 mg/- 8 mg Tabletten:
Nicht über 25°C lagern.

Candesartancilexetil Mylan 16 mg/- 32 mg Tabletten:
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC-Aluminiumblisterpackungen mit 56 und 98 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

Telefon: 06151-95 12-0
Telefax: 06151-95 12-471

E-Mail: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMERN

78927.00.00
78928.00.00
78929.00.00
78930.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

25.10.2010/01.08.2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2014 (1)

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dezember 2014 Candesartancilexetil Mylan NL/H/1779/001-004/DC 201412 (1)

Aktualisierungsstand Gebrauchs.info Oktober 2015