1. Bezeichnung des Arzneimittels

Candesartan/HCT STADA® 8 mg/12,5 mg Tabletten
Candesartan/HCT STADA® 16 mg/12,5 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Candesartan/HCT STADA® 8 mg/12,5 mg Tabletten
Eine Tablette Candesartan/HCT STADA® 8 mg/12,5 mg enthält 8 mg Candesartancilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 117,3 mg Lactose-Monohydrat. Jede Tablette enthält bis zu 0,36 mg Natrium.

Candesartan/HCT STADA® 16 mg/12,5 mg Tabletten
Eine Tablette Candesartan/HCT STADA® 16 mg/12,5 mg Tabletten enthält 16 mg Candesartancilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 109,3 mg Lactose-Monohydrat. Jede Tablette enthält bis zu 0,36 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Candesartan/HCT STADA® 8 mg/12,5 mg Tabletten
Weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und der Prägung CH8 auf derselben Seite.

Candesartan/HCT STADA® 16 mg/12,5 mg Tabletten
Weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und der Prägung CH16 auf derselben Seite.

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

Candesartan/HCT STADA® ist angezeigt zur:

- Behandlung der primären Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Candesartancilexetil- oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht optimal kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosis von Candesartan/HCT STADA® ist eine Tablette einmal täglich.

Eine Dosistitration der jeweiligen Komponenten (Candesartancilexetil und Hydrochlorothiazid) wird empfohlen. Wenn klinisch angezeigt, kann ein direkter Wechsel von der Monotherapie auf Candesartan/HCT STADA® erwogen werden. Eine Dosistitration von Candesartancilexetil wird beim Wechsel von der Hydrochlorothiazid-Monotherapie empfohlen. Candesartan/HCT STADA® kann Patienten, deren Blutdruck mit einer Candesartancilexetil- oder einer Hydrochlorothiazid-Monotherapie oder Candesartan/HCT STADA® in geringerer Dosierung nicht optimal kontrolliert werden kann, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Innerhalb von vier Wochen nach Beginn der Behandlung ist der Großteil der blutdrucksenkenden Wirkung üblicherweise erreicht.

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Dosis erforderlich.

Patienten mit intravaskulärem Volumenmangel
Für Patienten mit einem Hypotonierisiko, wie z.B. Patienten mit Verdacht auf Volumenmangel, wird eine Dosistitration von Candesartancilexetil empfohlen (eine Anfangsdosis von 4 mg Candesartancilexetil kann bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 – 80 ml/min/1,73 m^2 Körperoberfläche [KO]) wird eine Dosistitration empfohlen.

Candesartan/HCT STADA® ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m^2 KO) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Bei Patienten mit einer leicht bis mittelschweren chronischen Lebererkrankung wird eine Dosistitration von Candesartancilexetil empfohlen.

Candesartan/HCT STADA® ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Candesartan/HCT STADA® bei Kindern zwischen Geburt und 18 Jahren wurde nicht belegt. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Candesartan/HCT STADA® kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Bioverfügbarkeit von Candesartan wird durch Nahrung nicht beeinflusst.

Es gibt keine klinisch signifikante Wechselwirkung zwischen Hydrochlorothiazid und Nahrung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamid-abgeleitete Wirkstoffe. Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-abgeleiteter Wirkstoff.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m^2 KO)
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase
- Therapieresistente Hypokaliämie und Hyperkalzämie
- Gicht.
- Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan/HCT STADA® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)
Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.
ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron System hemmen, ist bei empfindlichen Patienten, die mit Candesarplus AL behandelt werden, mit Veränderungen der Nierenfunktion zu rechnen (siehe Abschnitt 4.3).

Nierentransplantation
Für die Anwendung von Candesartan/HCT bei Patienten, bei denen eine Nierentransplantation vorgenommen wurde, liegen nur begrenzte klinische Daten vor.

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.

Intravaskulärer Volumenmangel
Bei Patienten mit intravaskulärem Volumen- und/oder Natriummangel kann eine symptomatische Hypotonie auftreten, wie dies auch für andere das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussende Substanzen beschrieben wird. Daher wird die Anwendung von Candesartan/HCT STADA® nicht empfohlen, solange dieser Zustand nicht korrigiert worden ist.

Anästhesie und Chirurgie
Aufgrund der Blockade des Renin-Angiotensin-Systems kann bei Patienten, die mit AIIRAs 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.

Eingeschränkte Leberfunktion
Thiazide sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da schon geringfügige Änderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes ein hepatisches Koma auslösen können. Klinische Erfahrungen mit Candesartan/HCT STADA® bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen nicht vor.

Aorten- und Mitralklappenstenose (obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie)
Wie bei anderen Vasodilatatoren ist besondere Vorsicht angezeigt bei Patienten, die unter hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie leiden.

Primärer Hyperaldosteronismus
Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf blutdrucksenkende Mittel an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wirken. Deshalb wird die Anwendung von Candesartan/HCT STADA® bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Störung des Elektrolythaushaltes
Eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte sollte in geeigneten Abständen durchgeführt werden. Thiazide, Hydrochlorothiazid eingeschlossen, können ein Flüssigkeits- oder Elektrolytungleichgewicht (Hyperkalzämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie und hypochlorämische Alkalose) verursachen.

Thiaziddiuretika können die renale Calciumausscheidung vermindern und zeitweilig zu leicht erhöhten Serumcalciumspiegeln führen. Eine deutliche Hyperkalzämie kann ein Anzeichen einer versteckten Überfunktion der Nebenschilddrüse sein. Thiazide sollten vor Durchführung von Tests zur Nebenschilddrüsenfunktion abgesetzt werden.

Hydrochlorothiazid erhöht die renale Kaliumausscheidung dosisabhängig, was zu einer Hypokaliämie führen kann. Diese Wirkung von Hydrochlorothiazid scheint in Kombination mit Candesartancilexetil weniger ausgeprägt zu sein. Das Risiko einer Hypokaliämie kann bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit forcierter Diurese, bei Patienten mit unzureichender oraler Elektrolytaufnahme und bei Patienten die gleichzeitig eine Behandlung mit Kortikosteroiden oder adrenokortikotropem Hormon (ACTH) erhalten, erhöht sein.

Die Behandlung mit Candesartancilexetil kann eine Hyperkaliämie verursachen, insbesondere bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz und/oder einer eingeschränkten Nierenfunktion. Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan/HCT STADA® mit ACE-Hemmern, Aliskiren, kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Serumkaliumspiegel erhöhen können (z.B. Heparin-Natrium oder Cotrimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol) können zu Steigerungen des Serumkaliumspiegels führen. Soweit erforderlich, sollte eine Kontrolle des Kaliums vorgenommen werden.
Es hat sich gezeigt, dass Thiazide die renale Ausscheidung von Magnesium steigern, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann.

Metabolische und endokrine Wirkungen
Die Behandlung mit einem Thiaziddiuretikum kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika, einschließlich Insulin, kann erforderlich sein. Ein latenter Diabetes mellitus kann bei einer Thiazidtherapie manifest werden. Erhöhungen der Cholesterin- und der Triglyzeridspiegel sind mit Thiaziddiuretikatherapie in Verbindung gebracht worden. Bei den in Candesartan/HCT STADA® enthaltenen Dosen wurden nur minimale Wirkungen beobachtet. Thiaziddiuretika erhöhen die Serumharnsäurekonzentration und können bei prädisponierten Patienten Gicht auslösen.

Photosensibilität
Es wurden Fälle von Photosensibilität während der Anwendung von Thiaziddiuretika beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Falls Photosensibilität auftritt, wird empfohlen, die Behandlung zu beenden. Falls die Wiederaufnahme der Behandlung erforderlich ist, wird empfohlen, diejenigen Bereiche, die der Sonne oder künstlicher UVA-Strahlung ausgesetzt werden, zu schützen.

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), wurde die Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, einschließlich AIIRAs, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder, selten, mit akutem Nierenversagen in Verbindung gebracht. Wie bei jedem blutdrucksenkenden Mittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder arteriosklerotischer zerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Hydrochlorothiazid können bei Patienten mit oder ohne Allergie oder Bronchialasthma in der Vorgeschichte auftreten, sind jedoch bei Patienten mit entsprechender Vorgeschichte wahrscheinlicher.

Bei der Therapie mit Thiaziddiuretika wurde über eine Verschlimmerung oder ein Wiederauftreten eines systemischen Lupus erythematodes berichtet.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Candesartan/HCT STADA® kann durch andere Antihypertensiva verstärkt werden.

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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs
In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCT) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCT könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.
Patienten, die HCT einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV- Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCT überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Akute Atemwegstoxizität
Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Candesartan/HCT STADA® abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom
Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Engwinkelglaukom führen kann. Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche

Absetzen des Arzneimittels dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung kann in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Candesartan/HCT STADA® enthält Lactose und Natrium
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Candesartan/HCT STADA® nicht einnehmen.

Candesartan/HCT STADA® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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).

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

Der kaliumsenkende Effekt von Hydrochlorothiazid könnte erwartungsgemäß durch andere Arzneimittel, die ihrerseits einen Kaliumverlust und eine Hypokaliämie verursachen können (z.B. andere kaliuretische Diuretika, Laxanzien, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin-G-Natrium, Salicylsäurederivate, Steroide, ACTH), verstärkt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan/HCT STADA® und kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Serumkaliumspiegel erhöhen können (z.B. Heparin-Natrium oder Cotrimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol), kann zu Steigerungen des Serumkaliumspiegels führen. Eine Überwachung des Kaliums sollte, soweit erforderlich, durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretikainduzierte Hypokaliämie und Hypomagnesiämie prädisponieren für die potenziell kardiotoxischen Wirkungen von Digitalisglykosiden und Antiarrhythmika. Eine regelmäßige Kontrolle der Serumkaliumspiegel wird empfohlen, wenn Candesartan/HCT STADA® zusammen mit derartigen Arzneimitteln angewendet wird und mit den folgenden Arzneimitteln, die Torsade de pointes verursachen könnten:

- Klasse Ia Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse III Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- einige Antipsychotika (z.B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol)
- andere (z.B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Ketanserin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin i.v.)

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium mit Angiotensin-Converting-Enzyme- (ACE) Hemmern oder Hydrochlorothiazid ist über reversible Anstiege der Serumlithiumkonzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Eine ähnliche Wirkung ist ebenfalls bei AIIRAs berichtet worden. Die Anwendung von Candesartan und Hydrochlorothiazid mit Lithium wird nicht empfohlen. Wenn sich die Kombination als notwendig erweist, wird eine sorgfältige Überwachung des Serumlithiumspiegels empfohlen.

Bei gleichzeitiger Gabe von AIIRAs mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSARs) (d.h. selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure (>3 g/Tag) und nichtselektiven NSARs), kann es zu einer Abschwächung der blutdrucksenkenden 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 angewendet werden. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, und eine Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn der Begleittherapie und in regelmäßigen Abständen danach in Betracht gezogen werden.
Die diuretische, natriuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Hydrochlorothiazid wird durch NSARs abgeschwächt.

Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird durch Colestipol und Cholestyramin vermindert.

Die Wirkung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarin) kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

Thiaziddiuretika können die Serumcalciumspiegel aufgrund einer verminderten Ausscheidung erhöhen. Wenn Calciumpräparate oder Vitamin D verschrieben werden müssen, sollten die Calciumspiegel kontrolliert und die Dosierung entsprechend angepasst werden.

Der hyperglykämische Effekt von Betablockern und Diazoxid kann durch Thiazide verstärkt werden.

Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von Diuretika vom Thiazidtyp erhöhen, indem sie die gastrointestinale Motilität und die Magenentleerungsgeschwindigkeit herabsetzen.

Thiazide können das Risiko Amantadin-vermittelter Nebenwirkungen erhöhen.

Thiazide können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Arzneimitteln (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat) herabsetzen und deren myelosuppressive Wirkung verstärken.

Eine orthostatische Hypotonie kann bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol, Barbituraten oder Anästhetika verstärkt werden.

Die Behandlung mit einem Thiaziddiuretikum kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika, einschließlich Insulin, kann erforderlich sein. Metformin sollte aufgrund des Risikos einer möglichen Lactatazidose, induziert durch ein mögliches funktionales Nierenversagen in Verbindung mit Hydrochlorothiazid, mit Vorsicht eingenommen werden.

Hydrochlorothiazid kann zu einer verminderten arteriellen Reaktion auf blutdrucksteigernde Amine (z.B. Adrenalin) führen, jedoch nicht in dem Maße, dass eine blutdruckerhöhende Wirkung ausgeschlossen wird.

Hydrochlorothiazid kann das Risiko einer akuten Niereninsuffizienz erhöhen, insbesondere mit hohen Dosen jodierter Kontrastmittel.

Die gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und gichtähnlichen Komplikationen erhöhen.

Gleichzeitige Behandlung mit Baclofen, Amifostin, trizyklischen Antidepressiva oder Neuroleptika kann zu einer Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung führen und Hypotonie hervorrufen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs):

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

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist 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).

Hydrochlorothiazid:
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewendet werden.

Stillzeit
Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs):
Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Candesartan in der Stillzeit vorliegen, wird Candesartan/HCT STADA® nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Hydrochlorothiazid:
Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von Candesartan/HCT STADA® während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit während einer Behandlung mit Candesartan/HCT STADA® auftreten können.

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

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In kontrollierten klinischen Studien mit Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid waren die Nebenwirkungen leicht und vorübergehend. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren ähnlich bei Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid (2,3 – 3,3%) und bei Placebo (2,7 – 4,3%).

In klinischen Studien mit Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid waren Nebenwirkungen auf diejenigen beschränkt, die zuvor über Candesartancilexetil und/oder Hydrochlorothiazid berichtet wurden.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die oben stehende Tabelle zeigt Nebenwirkungen von Candesartancilexetil aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung. Bei einer zusammenfassenden Analyse von Daten aus klinischen Studien mit 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.

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

In nachfolgender Tabelle auf Seite 5 sind Nebenwirkungen unter Hydrochlorothiazid-Monotherapie bei einer Dosierung von üblicherweise 25 mg oder höher aufgeführt.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid (HCT) und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

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 von Candesartancilexetil 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.

Die Hauptmanifestation einer Überdosierung von Hydrochlorothiazid ist ein akuter Flüssigkeits- und Elektrolytverlust. Symptome wie Schwindel, Hypotonie, Durst, Tachy-

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Leukopenie, Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, Knochenmarkdepression, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperglykämie, Hyperurikämie, Ungleichgewicht des Elektrolythaushaltes (einschließlich Hyponatriämie und Hypokaliämie)
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	Schlafstörungen, Depressionen, Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Benommenheit, Drehschwindel
	Selten	Parästhesie
Augenerkrankungen	Selten	Vorübergehend unscharfes Sehen
	Nicht bekannt	Akute Myopie, akutes Engwinkelglaukom, Aderhauterguss*
Herzerkrankungen	Selten	Kardiale Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Orthostatische Hypotonie
	Selten	Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Atemnot (inklusive Pneumonie und Lungenödem)
	Sehr selten	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Anorexie, Appetitverlust, Magenreizung, Diarrhö, Obstipation
	Selten	Pankreatitis
	Nicht bekannt	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Ikterus (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Ausschlag, Urtikaria, Photosensibilität
	Selten	Toxische epidermale Nekrolyse, Reaktionen ähnlich einem kutanen Lupus erythematodes, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes
	Nicht bekannt	Systemischer Lupus erythematodes, Kutaner Lupus erythematodes
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Selten	Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Glukosurie
	Selten	Nierenfunktionsstörungen und interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schwäche
	Selten	Fieber
Untersuchungen	Häufig	Anstieg von Cholesterol und Triglyzeriden
	Selten	Anstieg von BUN und Serumkreatinin

* gilt für Hydrochlorothiazid unabhängig von der Dosierung

kardie, ventrikuläre Arrhythmien, Sedierung/Bewusstseinstrübung und Muskelkrämpfe können ebenfalls beobachtet werden.

Maßnahmen
Zur Behandlung einer Überdosierung mit Candesartan/HCT STADA® liegen keine spezifischen Informationen vor. Die folgenden Maßnahmen werden jedoch für den Fall einer Überdosierung vorgeschlagen.

Gegebenenfalls sollte die Auslösung von Erbrechen oder eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden. Eine eventuell auftretende symptomatische Hypotonie sollte symptomatisch und unter Überwachung der Vitalzeichen behandelt werden. Der Patient sollte in Rückenlage mit hochgelagerten Beinen gebracht werden. Falls dies nicht ausreicht, sollte das Plasmavolumen durch Infusion von physiologischer Kochsalzlösung vergrößert werden. Der Serumelektrolyt- und der Säurehaushalt sollten kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert werden. Falls die oben genannten Maßnahmen nicht ausreichen, können Sympathomimetika verabreicht werden.

Candesartan kann durch Hämodialyse nicht entfernt werden. Es ist nicht bekannt, in welchem Maße Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernt wird.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika, ATC-Code: C09DA06

Wirkmechanismus
Angiotensin II ist das primäre vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt eine Rolle in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen. Es hat darüber hinaus Bedeutung in der Pathogenese der Organhypertrophie und Endorganschädigung. Die hauptsächlichen physiologischen Wirkungen von Angiotensin II, wie z.B. Vasokonstriktion, Aldosteronstimulation, Regulation der Salz- und Wasserhomöostase und Stimulation des Zellwachstums, werden über den Rezeptortyp 1 (AT_1) vermittelt.

Pharmakodynamische Wirkungen
Candesartancilexetil ist ein Prodrug, welches während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt durch Esterhydrolyse rasch in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt wird. Candesartan ist ein für den AT_1-Rezeptor selektiver AIIRA, der stark an den Rezeptor bindet und langsam von ihm dissoziiert. Es hat keine agonistische Aktivität.

Candesartan beeinflusst nicht ACE oder andere Enzymsysteme, die normalerweise mit der Anwendung von ACE-Hemmern in Zusammenhang stehen. Da keine Effekte auf den Abbau von Kininen oder den Metabolismus anderer Substanzen, wie z.B. der Substanz P bestehen, sind AIIRAs wahrscheinlich nicht mit Husten verbunden. In kontrollierten klinischen Vergleichsstudien mit Candesartancilexetil und ACE-Hemmern war die Häufigkeit von Husten bei den Patienten, die Candesartancilexetil erhielten, geringer. Weder bindet Candesartan an, noch blockiert es andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, die bekannterweise für die kardiovaskuläre Regulation bedeutend sind. Der Antagonismus des AT_1-Rezeptors führt zu einem dosisabhängigen Anstieg des Plasma-Renin-Spiegels, Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel und zu einer Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentration.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
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 mittelschwerer Hypertonie über einen Zeitraum von durchschnittlich 3,7 Jahren beobachtet (Study

on COgnition and Prognosis in the Elderly). Die Patienten erhielten Candesartan oder Placebo und zusätzlich nach Bedarf eine andere blutdrucksenkende Behandlung. Der Blutdruck wurde 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 keinen statistisch signifikanten Unterschied im primären Endpunkt, schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Schlaganfall und nicht tödlicher Myokardinfarkt). In der Candesartan-Gruppe gab es 26,7 Ereignisse pro 1.000 Patientenjahren gegenüber 30,0 Ereignissen pro 1.000 Patientenjahren in der Kontrollgruppe (relatives Risiko 0,89; 95% KI 0,75 bis 1,06; p = 0,19).

Hydrochlorothiazid hemmt die aktive Reabsorption von Natrium, hauptsächlich in den distalen Nierentubuli, und fördert die Ausscheidung von Natrium, Chlorid und Wasser. Die renale Exkretion von Kalium und Magnesium nimmt dosisabhängig zu, während Calcium in höherem Maße reabsorbiert wird. Hydrochlorothiazid vermindert das Plasmavolumen und die extrazelluläre Flüssigkeit und verringert das Herzzeitvolumen und den Blutdruck. Bei der Langzeittherapie trägt der verminderte periphere Widerstand zur Blutdrucksenkung bei.

Große klinische Studien haben gezeigt, dass eine Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität senkt.

Candesartan und Hydrochlorothiazid haben additive blutdrucksenkende Wirkungen.

Bei Patienten mit Hypertonie bewirkt die Kombination von Candesartan und Hydrochlorothiazid eine dosisabhängige und lang anhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks 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 Einzeldosis der Kombination von Candesartan und Hydrochlorothiazid setzt die blutdrucksenkende Wirkung in der Regel innerhalb von 2 Stunden ein. Bei kontinuierlicher Therapie wird die blutdrucksenkende Wirkung im Wesentlichen innerhalb von 4 Wochen erreicht und bleibt bei einer Langzeitbehandlung erhalten. Die Kombination von Candesartan und Hydrochlorothiazid einmal täglich bewirkt eine effektive und schonende Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit geringem Unterschied zwischen dem maximalen und minimalen Effekt im Dosierungsintervall. In einer doppelblinden, randomisierten Studie verringerte die Kombination von Candesartan und Hydrochlorothiazid 16 mg/12,5 mg einmal täglich den Blutdruck signifikant stärker und kontrollierte signifikant mehr Patienten als die Kombination Losartan/Hydrochlorothiazid 50 mg/12,5 mg einmal täglich.

In doppelblinden, randomisierten Studien war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, insbesondere Reizhusten, bei der Behandlung mit der Kombination von Candesartan und Hydrochlorothiazid geringer als bei der Behandlung mit einer Kombination aus ACE-Hemmern und Hydrochlorothiazid.

In zwei klinischen Studien (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, parallele Gruppen) mit 275 und 1.524 randomisierten Patienten führten die Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid-Kombinationen 32 mg/12,5 mg und 32 mg/25 mg zu Senkungen des Blutdrucks von 22/15 mmHg bzw. 21/14 mmHg und waren signifikant effektiver als die jeweiligen Monokomponenten.

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie mit parallelen Gruppen mit 1.975 randomisierten Patienten, die durch 32 mg Candesartancilexetil einmal täglich nicht optimal kontrolliert waren, bewirkte die Zugabe von 12,5 mg oder 25 mg Hydrochlorothiazid zusätzliche Senkungen des Blutdrucks. Die Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid-Kombination 32 mg/25 mg war signifikant effektiver als die Kombination mit 32 mg/12,5 mg und die gesamten durchschnittlichen Blutdrucksenkungen betrugen 16/10 mmHg bzw. 13/9 mmHg.

Die Kombination von Candesartancilexetil und Hydrochlorothiazid ist bei Patienten unabhängig von Alter und Geschlecht ähnlich wirksam.

Derzeit gibt es keine Daten zur Anwendung der Kombination von Candesartancilexetil und Hydrochlorothiazid bei Patienten mit Nierenerkrankungen/Nephropathie, verminderter linksventrikulärer Funktion/kongestiver Herzinsuffizienz und nach Myokardinfarkt.

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).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs
Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid (HCT) und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCT-Dosierung (≥ 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23 – 1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68 – 4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCT: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7 – 2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0 – 4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7 – 10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die gleichzeitige Gabe von Candesartancilexetil und Hydrochlorothiazid hat keine klinisch signifikanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik des jeweils anderen Arzneimittels.

Resorption und Verteilung
Candesartancilexetil:
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 von Candesartancilexetil verglichen mit der gleichen oralen Lösung beträgt ca. 34% mit sehr geringer Variabilität. 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.

Hydrochlorothiazid:
Hydrochlorothiazid wird schnell aus dem Gastrointestinaltrakt mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von ca. 70% resorbiert. Die gleichzeitige Einnahme von Nahrungsmitteln erhöht die Resorption um ca. 15%. Die Bioverfügbarkeit kann sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz und ausgeprägten Ödemen verringern.

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt ca. 60%. Das apparente Verteilungsvolumen beträgt ca. 0,8 l/kg.

Biotransformation und Ausscheidung
Candesartancilexetil:
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 Arzneimitteln erwartet werden, deren Metabolismus von den Cytochrom-P450-Isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4 abhängig ist. Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Candesartan beträgt ca. 9 Stunden. Nach Mehrfachgabe kommt es nicht zu einer Akkumulation. Die Halbwertszeit von Candesartan bleibt unverändert (ungefähr 9 Stunden) nach Verabreichung von Candesartancilexetil in Kombination mit Hydrochlorothiazid. Nach wiederholter Gabe der Kombination kommt es, verglichen mit der Monotherapie, zu keiner zusätzlichen Akkumulation von Candesartan.

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

Hydrochlorothiazid:
Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert und fast vollständig als unveränderter Wirkstoff durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Die terminale $t_{1/2}$ von Hydrochlorothiazid beträgt ca. 8 Stunden. Ca. 70% einer oralen Dosis werden innerhalb von 48 Stunden über den Urin eliminiert. Die Halbwertszeit von Hydrochlorothiazid bleibt unverändert (ungefähr 8 Stunden) nach Verabreichung von Hydrochlorothiazid in Kombination mit Candesartancilexetil. Nach wiederholter Gabe der Kombination kommt es, verglichen mit der Monotherapie, zu keiner zusätzlichen Akkumulation von Hydrochlorothiazid.

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

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

In zwei Studien, die beide Patienten mit leicht bis mittelschwer 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.

Hydrochlorothiazid:
Die terminale $t_{1/2}$ von Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Vergleich zu den Einzelbestandteilen gab es keine qualitativ neuen toxikologischen Erkenntnisse für die Kombination. In präklinischen Sicherheitsstudien hatte Candesartan selbst in hohen Dosen bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen Wirkungen auf die Nieren und auf die Parameter der roten Blutkörperchen. Candesartan führte zu einem Rückgang der Parameter der roten Blutkörperchen (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Effekte auf die Nieren (wie z.B. Regeneration, Dilatation und Basophilie der Tubuli; erhöhte Plasmakonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin) wurden durch Candesartan hervorgerufen, was eine Folge der hypotensiven Wirkung sein könnte, welche zu Veränderungen der Nierendurchblutung führt. Die Zugabe von Hydrochlorothiazid erhöht die Nephrotoxizität von Candesartan. Darüber hinaus führte Candesartan zu Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen. Man nimmt an, dass diese Veränderungen durch die pharmakologische Aktivität von Candesartan verursacht werden und von geringer klinischer Relevanz sind.

In der späten Trächtigkeit ist eine Fetotoxizität von Candesartan beobachtet worden. Die zusätzliche Gabe von Hydrochlorothiazid wirkte sich nicht signifikant auf das Ergebnis von Studien zur fetalen Entwicklung bei Ratten, Mäusen und Kaninchen aus (siehe Abschnitt 4.6).

Candesartan und Hydrochlorothiazid zeigen beide in sehr hohen Konzentrationen/Dosen genotoxische Aktivität. Daten aus in-vitro- und in-vivo-Genotoxizitätstests zeigen, dass Candesartan und Hydrochlorothiazid unter klinischer Anwendung wahrscheinlich keine mutagene oder klastogene Wirkung haben.

Es gab keinen Hinweis darauf, dass eine der beiden Substanzen kanzerogen ist.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b)
Triethylcitrat (E 1505)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-PVDC/ Aluminium-Blisterpackung

Originalpackungen mit 28, 28 × 1, 56, 56 × 1, 98 × 1 und 98 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

81768.00.00
81769.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. Februar 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
16. November 2016

10. Stand der Information

November 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig