

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Camlostar 8 mg/5 mg Hartkapseln
 Camlostar 8 mg/10 mg Hartkapseln
 Camlostar 16 mg/5 mg Hartkapseln
 Camlostar 16 mg/10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Camlostar 8 mg/5 mg Hartkapseln:

Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartancilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat).

Camlostar 8 mg/10 mg Hartkapseln:

Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartancilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg Amlodipinbesilat).

Camlostar 16 mg/5 mg Hartkapseln:

Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartancilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat).

Camlostar 16 mg/10 mg Hartkapseln:

Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartancilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg Amlodipinbesilat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Camlostar 8 mg/5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 96,85 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Camlostar 8 mg/10 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 201,30 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Camlostar 16 mg/5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 193,70 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Camlostar 16 mg/10 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 193,70 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Camlostar 8 mg/5 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapselform, Größe 3, Kapseloberseite: lichtundurchlässig dunkelgelb, Kapselunterseite: lichtundurchlässig weiß. Inhalt der Hartkapseln: weißes bis weißliches Granulat.

Camlostar 8 mg/10 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapselform, Größe 1, Kapseloberseite: lichtundurchlässig gelb mit schwarzer Aufschrift AML 10, Kapselunterseite: lichtundurchlässig weiß mit schwarzer Aufschrift CAN 8. Inhalt der Hartkapseln: weißes bis weißliches Granulat.

Camlostar 16 mg/5 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapselform, Größe 1, Kapseloberseite: lichtundurchlässig hellgelb mit schwarzer Aufschrift AML 5, Kapselunterseite: lichtundurchlässig weiß mit schwarzer Aufschrift CAN 16. Inhalt der Hartkapseln: weißes bis weißliches Granulat.

Camlostar 16 mg/10 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapselform, Größe 1, Kapseloberseite: lichtundurchlässig weiß, Kapselunterseite: lichtundurchlässig weiß. Inhalt der Hartkapseln: weißes bis weißliches Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Camlostar ist angezeigt zur Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypertonie, deren Blutdruck bereits hinreichend mit Candesartan und Amlodipin kontrolliert wird, die bei gleichbleibender Dosis gleichzeitig verabreicht werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Camlostar ist eine Hartkapsel täglich.

Die Patienten sollten entsprechend ihrer vorherigen Behandlung mit Candesartan und Amlodipin als separate Produkte die betreffende Arzneimittelstärke einnehmen.

Das Kombinationsarzneimittel mit fester Dosierung ist für die Therapieeinleitung nicht geeignet.

Falls eine Änderung der Dosierung erforderlich ist, müssen die individuellen Bestandteile des Arzneimittels aufgetrennt werden.

Die maximale tägliche Dosis von Amlodipin beträgt 10 mg, und die maximale tägliche Dosis von Candesartancilexetil beträgt 32 mg.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Eine Dosiserhöhung sollte jedoch vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe auch Abschnitt 4.4)

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion empfiehlt sich die Überwachung der Kalium- und Kreatininwerte. Für Patienten mit sehr schwerer Nierenfunktionsstörung oder Nierenfunktionsstörung im Endstadium ($Cl_{\text{Kreatinin}} < 15 \text{ ml/min}$) liegen nur begrenzte Daten vor. Vorsicht ist geboten. Zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz und den Veränderungen der Amlodipinplasmakonzentrationen besteht keine Korrelation, sodass die üblichen Dosierungen empfohlen werden. Amlodipin und Candesartancilexetil sind nicht dialysierbar.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen sollte Camlostar mit Vorsicht verabreicht werden. Camlostar ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und/oder Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Patienten mit schwarzer Hautfarbe

Der antihypertensive Effekt von Candesartan ist bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger ausgeprägt als bei Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Camlostar bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Camlostar kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Es wird empfohlen, Camlostar mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridine oder gegen 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);
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock);
- Schwere Hypotonie;
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose);
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.
- Die gleichzeitige Anwendung von Camlostar mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Candesartan

Nierenarterienstenose

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Wenn Candesartan 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. Nierenfunktionsstörung im Endstadium ($Cl_{\text{Kreatinin}} < 15 \text{ ml/min}$) liegen begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten sollte Candesartan vorsichtig und unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks titriert werden.

Die Beurteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte eine regelmäßige Bewertung der Nierenfunktion einschließen, insbesondere bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Während der Dosistitration von Candesartan wird die Überwachung des Serumkrea-

tinins und -kaliums empfohlen. In klinischen Studien zur Herzinsuffizienz waren keine Patienten mit Serumkreatinin $>265 \mu\text{mol/l}$ ($>3 \text{ mg/dl}$) einbezogen worden.

Hämodialyse

Während der Dialyse kann der Blutdruck als Folge des reduzierten Plasmavolumens und der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besonders empfindlich auf eine AT_1 -Rezeptorblockade reagieren. Daher sollte Candesartan bei Hämodialyse-Patienten unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks vorsichtig titriert werden.

Nierentransplantation

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

Hypotonie

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann unter der Behandlung mit Candesartan 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.

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-Inhibitoren, 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 diese 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 verwendet werden.

Allgemeines

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion vorwiegend 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 AIIIRAs nicht ausgeschlossen werden. Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer zerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Die antihypertensive Wirkung von Candesartan kann durch andere Arzneimittel mit blutdrucksenkenden Eigenschaften verstärkt werden, unabhängig davon, ob diese als Antihypertensivum oder für andere Indikationen verschrieben wurden.

Primärer Hyperaldosteronismus

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

Aorten- und Mitralklappenstenose (obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie)

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

Gleichzeitige Behandlung mit einem ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz

Bei Anwendung von Candesartan 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 Dreifach-Kombination aus einem ACE-Hemmer, einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten und Candesartan wird ebenfalls nicht empfohlen. Solche Kombinationen sollten nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck angewendet werden. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Hyperkaliämie

Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die die Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin oder Cotrimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol), kann zu einer Erhöhung des Serumkaliums bei hypertensiven Patienten führen. Soweit erforderlich, sollte eine Kontrolle des Kaliums vorgenommen werden.

Bei Herzinsuffizienz-Patienten, die mit Candesartan behandelt werden, kann eine Hyperkaliämie auftreten. Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen.

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

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 Flüssigkei-

ten und/oder Vasopressoren gerechtfertigt ist.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit AIIIRAs 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 AIIIRAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

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

Amlodipin

Hypertensive Krise

Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemen (siehe Abschnitt 5.1). Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosierungsempfehlungen bestehen nicht. Camlostar sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht verabreicht werden.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist Camlostar kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Dosierung nur mit Vorsicht erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Amlodipin kann bei derartigen Patienten in üblichen Dosierungen angewendet werden. Zwischen dem Grad der Nierendysfunktion und den Veränderungen der Amlodipinplasmakonzentrationen besteht keine Korrelation. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Camlostar enthält Lactose

Patienten mit der seltenen angeborenen Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Camlostar nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen

Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen im Hinblick auf die Arzneimittel-Kombination

Es wurden keine Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Zu berücksichtigen bei gleichzeitiger Anwendung

Sonstige antihypertensive Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Camlostar kann durch die gleichzeitige Anwendung von anderen antihypertensiven Arzneimitteln erhöht werden.

Arzneimittel mit antihypertensivem Potenzial

Basierend auf ihren pharmakologischen Eigenschaften kann davon ausgegangen werden, dass die folgenden Arzneimittel die antihypertensive Wirkung aller Antihypertonika verstärken können, einschließlich Camlostar, z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva. Des Weiteren kann orthostatische Hypotonie durch Alkohol verschlimmert werden.

Kortikosteroide (zur systemischen Anwendung)

Verringerung der antihypertensiven Wirkung.

Wechselwirkung im Zusammenhang mit Candesartan

Substanzen, die in klinischen Studien zur Pharmakokinetik 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.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzstoffe oder andere Arzneimittel (z. B. Heparin), die den Kaliumspiegel erhöhen können

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).

Lithium

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

NSARs

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

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von AIIAs 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.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Inhibitoren, 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).

Wechselwirkung im Zusammenhang mit Amlodipin

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin:

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipinexposition führen. Eine Erhöhung der Amlodipinexposition mit einem daraus resultierenden erhöhtem Hypotonierisiko führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

Clarithromycin ist ein Hemmstoff von CYP3A4. Es besteht ein erhöhtes Risiko einer Hypotonie bei Patienten, die Clarithromycin gleichzeitig mit Amlodipin erhalten. Eine genaue Beobachtung der Patienten wird empfohlen, sollte Amlodipin zusammen mit Clarithromycin verabreicht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

CYP3A4-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

Dantrolen (Infusion)

Im Tierversuch wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumkanalblockern, wie z. B. Amlodipin, bei Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel:

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die Blutdrucksenkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel.

Tacrolimus

Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlodipin; der pharmakokinetische Mechanismus dieser Interaktion ist jedoch nicht vollständig geklärt. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimuspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusdosis gegebenenfalls angepasst werden.

mTOR(mechanistic target of Rapamycin)-Inhibitoren

mTOR-Inhibitoren, wie z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3A-Substrate und Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposition erhöhen.

Ciclosporin

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Ciclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 % bis 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Ciclosporinpiegel erwohnen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Ciclosporin vorgenommen werden.

Simvastatin

Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77%igen Erhöhung der Simvastatin-Exposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Camlostar wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen, da keine Daten vorliegen und kein Sicherheitsprofil für Amlodipin und für Candesartan erstellt wurde.

Die Anwendung von Camlostar ist aufgrund des Candesartan-Gehalts während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Candesartan

Die Anwendung von AIIIRAs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIIRAs 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 AIIIRAs vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIIRAs 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 AIIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter AIIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin bei einer Schwangerschaft konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

Stillzeit

Candesartan

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

Amlodipin

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird

in einem Interquartilbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat. Bei der Entscheidung, entweder weiter zu stillen/abzustellen oder die Behandlung mit Amlodipin fortzusetzen/abzusetzen, sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Amlodipin für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Für Candesartan/Amlodipin gibt es keine klinischen Studien über Fertilität.

Amlodipin

Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten im Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

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

Camlostar kann einen geringen oder mäßig ausgeprägten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erschöpfung können gelegentlich bei Patienten während einer antihypertensiven Therapie auftreten, wodurch die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt wird. Es ist vor allem zu Beginn der Behandlung Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Arzneimittel als Fixkombination

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt. Für die Wirkstoffe beobachtete Ne-

benwirkungen sind im Folgenden beschrieben.

Nebenwirkungen, die zuvor bei einem der einzelnen Wirkstoffe (Candesartan oder Amlodipin) beobachtet wurden, können auch potenzielle Nebenwirkungen von Camlostar sein, auch wenn sie nicht in klinischen Versuchen oder nach dem Zeitraum der Markteinführung beobachtet wurden.

Candesartan

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 der Basis der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen unter Candesartancilexetil, die mindestens 1 % höher war als die Häufigkeit, die unter Placebo beobachtet wurde. Gemäß dieser Definition waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Schwindel/Drehschwindel, Kopfschmerzen und Atemwegsinfektionen.

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen, welche in den Tabellen des gesamten Abschnitts 4.8 angegeben werden, werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Laborwerte

Im Allgemeinen gab es keine klinisch wichtigen Auswirkungen von Candesartan auf die Routine-Laborparameter. Wie bei anderen Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zeigte sich ein geringfügiges Absinken des Hämoglobins. Bei Patienten, die Candesartan 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 Candesartan bei erwachsenen herzinsuffizienten Patienten war im Einklang mit der Pharmakologie von Candesartan und dem Gesundheitszustand der Patienten. Im CHARM-Studienprogramm, in dem Candesartan in Dosierungen von bis zu 32 mg (n = 3.803) mit Placebo (n = 3.796) verglichen wurde, brachen 21,0 % der Candesartancilexetil-Gruppe und 16,1 % der Placebo-Gruppe die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Hyperkaliämie, Hypotonie und Einschränkung der Nierenfunktion. Diese Ereignisse traten häufiger bei Patienten über 70 Jahre, Diabetikern oder Probanden, die andere Arzneimittel erhielten, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, insbesondere ACE-Hemmer und/oder Spironolacton, auf. Die folgende Tabelle zeigt Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung.

Laborwerte

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

Amlodipin

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen der Behandlung sind Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, Hautrötung mit Wärmegefühl, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellungen, Ödeme und Müdigkeit.

In jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere aufgeführt.

Siehe Tabelle auf Seite 6

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

Die Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen bei Menschen sind begrenzt.

Symptome

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung von Amlodipin zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion wurden berichtet.

Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24–48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebungsmaßnahmen (einschließlich Flüssig-

keitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

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

Maßnahmen

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

Candesartan lässt sich durch Hämodialyse nicht entfernen.

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird. Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht erfolgversprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) und Calciumkanalblocker; ATC-Code: C09DB07.

Camlostar kombiniert zwei antihypertensive Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen zur Kontrolle des Blutdrucks bei Patienten mit primärer Hypertonie: einen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Candesartancilexetil, und einen Dihydropyridin enthaltenden Calciumkanalblocker, Amlodipin. Die Kombination dieser Substanzen hat eine zusätzliche antihypertensive Wirkung, wobei der Blutdruck in einem größeren Ausmaß verringert wird als bei Anwendung der Wirkstoffe allein.

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

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|--|---------------|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Sehr selten | Leukopenie, Thrombozytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems | Sehr selten | Allergische Reaktionen |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Sehr selten | Hyperglykämie |
| Psychiatrische Erkrankungen | Gelegentlich | Depression, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Schlaflosigkeit |
| | Selten | Verwirrung |
| Erkrankungen des Nervensystems | Häufig | Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung) |
| | Gelegentlich | Tremor, Geschmacksstörungen, Synkope, Hypästhesien, Parästhesien |
| | Sehr selten | Erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie |
| | Nicht bekannt | Extrapyramidale Erkrankung |
| Augenerkrankungen | Häufig | Sehstörungen (einschließlich Diplopie) |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Gelegentlich | Tinnitus |
| Herzerkrankungen | Häufig | Palpitationen |
| | Gelegentlich | Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern) |
| | Sehr selten | Myokardinfarkt |
| Gefäßerkrankungen | Häufig | Hautrötung mit Wärmegefühl |
| | Gelegentlich | Hypotone Kreislaufreaktionen |
| | Sehr selten | Vaskulitis |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig | Dyspnoe |
| | Gelegentlich | Husten, Rhinitis |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Häufig | Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung) |
| | Gelegentlich | Erbrechen, Mundtrockenheit |
| | Sehr selten | Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Sehr selten | Hepatitis, Ikterus, Anstieg hepatisches Enzym* |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Gelegentlich | Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria |
| | Sehr selten | Angioödem, Erythema exsudativum multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit |
| | Nicht bekannt | Toxische epidermale Nekrolyse |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Häufig | Knöchelschwellungen, Muskelkrämpfe |
| | Gelegentlich | Arthralgien, Myalgien, Rückenschmerzen |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Gelegentlich | Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Gelegentlich | Impotenz, Gynäkomastie |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Sehr häufig | Ödeme |
| | Häufig | Müdigkeit, Schwächegefühl |
| | Gelegentlich | Thoraxschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein |
| Untersuchungen | Gelegentlich | Gewicht erhöht, Gewicht erniedrigt |

* meistens im Zusammenhang mit Cholestase

Candesartancilexetil

Wirkmechanismus

Angiotensin II ist das primäre vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt eine Rolle in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks, der Herzinsuffizienz und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen. Es hat darüber hinaus Bedeutung in der Pathogenese der Endorganhypertrophie und -schädigung. Die hauptsächlichsten 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

Candesartancilexetil ist ein Prodrug, das für die orale Anwendung geeignet ist. Während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt wird es durch Esterhydrolyse rasch in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt. Candesartan ist ein für den AT1-Rezeptor selektiver AIIIRA, der stark an den Rezeptor bindet und langsam von ihm dissoziiert. Es hat keine agonistische Aktivität. Candesartan hemmt nicht das ACE, welches das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt und Bradykinin abbaut. Es hat keine Wirkung auf ACE und keine Potenzierung von Bradykinin oder Substanz P. In kontrollierten klinischen Vergleichsstudien mit Candesartan und ACE-Hemmern war die Inzidenz von Husten bei den Patienten, die Candesartancilexetil erhielten, geringer. Weder bindet Candesartan an noch blockiert es andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, die bekannterweise für die kardiovaskuläre Regulation bedeutend sind. Der Antagonismus des Angiotensin-II(AT1)-Rezeptors führt zu einem dosisabhängigen Anstieg der Plasma-Renin-Spiegel, Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegels und zu einer Abnahme der Plasma-Aldosteronkonzentration.

Hypertonie

Bei Hypertonie bewirkt Candesartan eine dosisabhängige, langanhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks. Die antihypertensive Wirkung beruht auf einem verminderten systemischen peripheren Widerstand, ohne reflektorische Zunahme der Herzfrequenz. Es gibt keinen Hinweis auf eine schwerwiegende oder überschießende First-Dose-Hypotonie oder einen Rebound-Effekt nach Beendigung der Therapie.

Nach Gabe einer Einmaldosis von Candesartancilexetil setzt die antihypertensive Wirkung in der Regel innerhalb von 2 Stunden ein. Bei kontinuierlicher Therapie wird bei jeder Dosierung die antihypertensive Wirkung normalerweise innerhalb von vier Wochen erreicht und bleibt bei einer Langzeittherapie erhalten. Gemäß einer Meta-Analyse war der durchschnittliche zusätzliche Effekt einer Dosiserhöhung von 16 mg auf 32 mg einmal täglich gering. Unter Berücksichtigung der interindividuellen Schwankung kann bei einigen Patienten eine überdurchschnittliche Wirkung erwartet werden. Candesartancilexetil einmal täglich bewirkt eine effektive und gleichmäßige Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit geringem Unterschied zwischen den maximalen und

minimalen Effekten während des Dosierungsintervalls.

Die antihypertensive Wirkung und die Verträglichkeit von Candesartan und Losartan wurden in zwei randomisierten Doppelblindstudien mit insgesamt 1.268 Patienten mit leichter bis mäßiger Hypertonie verglichen. Die minimale Absenkung des Blutdrucks (systolisch/diastolisch) betrug 13,1/10,5 mmHg unter 32 mg Candesartancilexetil einmal täglich und 10,0/8,7 mmHg unter 100 mg Losartan-Kalium einmal täglich (Unterschied der Blutdrucksenkung 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Wenn Candesartancilexetil zusammen mit Hydrochlorothiazid angewendet wird, ist die Senkung des Blutdrucks additiv. Eine verstärkte antihypertensive Wirkung wird ebenfalls beobachtet, wenn Candesartancilexetil mit Amlodipin oder Felodipin kombiniert wird.

Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System blockieren, haben eine weniger ausgeprägte antihypertensive Wirkung bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe (üblicherweise eine Population mit niedrigen Renin-Spiegeln) als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe. Dies ist ebenso für Candesartan der Fall. In einer offenen klinischen Studie mit 5.156 Patienten mit diastolischer Hypertonie war die Blutdrucksenkung während der Therapie mit Candesartan bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe signifikant geringer als bei Patienten mit nicht schwarzer 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 8–16 mg Candesartancilexetil (durchschnittliche Dosis 12 mg) einmal täglich auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden in einer randomisierten klinischen Studie mit 4.937 älteren Patienten (70–89 Jahre alt; 21 % 80 Jahre alt oder älter) mit leichter bis mäßiger Hypertonie über einen Zeitraum von durchschnittlich 3,7 Jahren beobachtet (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Die Patienten erhielten Candesartancilexetil oder Placebo und zusätzlich nach Bedarf eine andere antihypertensive Behandlung. Der Blutdruck war in der Candesartan-Gruppe von 166/90 auf 145/80 mmHg und in der Kontrollgruppe von 167/90 auf 149/82 mmHg reduziert. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede im primären Endpunkt, schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Schlaganfall und nicht tödlicher Myokardinfarkt). In der Candesartan-Gruppe gab es 26,7 Ereignisse pro 1.000 Patientenjahren gegenüber

30,0 Ereignissen pro 1.000 Patientenjahren in der Kontrollgruppe (relatives Risiko 0,89, 95 %-KI 0,75–1,06, $p = 0,19$).

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

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

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

Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumantagonist vom Dihydropyridin-Typ, der den Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Calciumkanäle; Calciumkanalblocker).

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antiangiogen wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt, es verringert die Ischämie jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

1) Periphere Arteriolen werden erweitert. Damit wird der periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.

2) Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin eine Dilatation von koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina) verstärkt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipin-Gabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin eine Erhöhung der Belastbarkeit, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der Beschwerden sowie bis zur ST-Strecken-Senkung um 1 mm und eine Senkung der Anfallshäufigkeit und des Nitratbedarfs.

Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder zu Veränderungen der Lipidwerte. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Grad II bis IV zeigten hämodynamische Untersuchungen und kontrollierte klinische Belastungsstudien keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin. Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine placebokontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III–IV, die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.

In einer anschließenden, langfristigen und placebokontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrundeliegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die gesamte kardiovaskuläre Mortalität. In der gleichen Patientenpopulation wurde Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen in Verbindung gebracht.

Treatment-to-Prevent-Heart-Attack (ALLHAT)-Studie

Um neuere Therapieansätze zu vergleichen, wurden die Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität in einer randomisierten doppelblinden Studie untersucht (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial [ALLHAT]): täglich 2,5 bis 10 mg Amlodipin (Calciumkanalblocker) oder täglich 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) als First-Line-Therapie im Vergleich mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon (12,5 bis 25 mg täglich) bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie.

In diese Studie wurden insgesamt 33.357 Hypertonie-Patienten ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen und über durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Sie hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Apoplex in der Anamnese (>6 Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (insgesamt 51,5 %), Typ-2-Diabetes (36,1 %), HDL-C <35 mg/dl (11,6 %), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte linksventrikuläre Hypertrophie (20,9 %), Zigarettenraucher (21,9 %).

Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Tod durch koronare Herzkrankheit und nicht tödlichem Myokardinfarkt. Zwischen der Amlodipintherapie und der Chlortalidontherapie ergab sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied: RR 0,98 95 %-KI [0,90–1,07] $p = 0,65$.

Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipintherapie im Vergleich mit der Chlortalidongruppe signifikant höher (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95 %-KI [1,25–1,52] $p < 0,001$). Bei der Gesamt mortalität gab es jedoch zwischen der Amlodipintherapie und der Chlortalidontherapie keine signifikanten Unterschiede (RR 0,96, 95 %-KI [0,89–1,02] $p = 0,20$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Candesartancilexetil

Resorption und Verteilung

Nach oraler Gabe wird Candesartancilexetil in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Candesartan beträgt nach einer oralen Lösung von Candesartancilexetil 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/Zeitkurve (AUC) von Candesartan wird durch Nahrung nicht signifikant beeinflusst.

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

Biotransformation und Elimination

Candesartan wird hauptsächlich unverändert über Urin und Galle und nur in einem geringfügigen Umfang durch den Leber-Metabolismus (CYP2C9) ausgeschieden. Vorhandene Interaktionsstudien zeigen keine Wirkungen auf CYP2C9 und CYP3A4. Basierend auf *In-vitro*-Daten, würden *in vivo* keine Wechselwirkungen mit Substanzen

erwartet werden, deren Metabolismus von den Cytochrom P450-Isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4 abhängig ist. Die terminale Halbwertszeit von Candesartan beträgt etwa 9 Stunden. Nach Mehrfachgabe kommt es nicht zu einer Akkumulation.

Die Gesamtplasma-Clearance von Candesartan beträgt etwa 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 als ^{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

Ältere Menschen

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

Niereninsuffizienz

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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.

Amlodipin

Resorption, Verteilung, Plasmaeiweißbindung

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen beträgt etwa 64 bis 80 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaeiweiße gebunden sind. Die Bio-

verfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Biotransformation/Elimination

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10 % der Substanz unverändert sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60 % erhöhten AUC führt.

Ältere Patienten

Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten gleich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten, die für die Komponenten dieses Kombinationspräparates zur Verfügung stehen, sind im Folgenden angegeben.

Candesartan

Unter klinisch relevanten Dosen gab es keine Hinweise auf eine abnorme systemische oder eine Zielorgan-Toxizität. In präklinischen Sicherheitsstudien hatte Candesartan in hohen Dosen bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen Wirkungen auf die Nieren und auf die Parameter der roten Blutkörperchen. Candesartan führte zu einem Rückgang der Parameter der roten Blutkörperchen (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Effekte auf die Nieren (wie z. B. interstitielle Nephritis, Tubulusvergrößerung, basophile Tubuli; erhöhte Plasmakonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin) wurden durch Candesartan hervorgerufen, was eine Folge der hypotensiven Wirkung sein könnte, welche zu Veränderungen der Nierendurchblutung führt. Darüber hinaus führte Candesartan zu Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen. Man nimmt an, dass diese Veränderungen durch die pharmakologische Aktivität von Candesartan verursacht werden. Für therapeutische Dosen von Candesartan 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).

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

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

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

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

Es gab keine Anzeichen auf Kanzerogenität.

Amlodipin

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatisden und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal

von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomenniveau.

* ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Carmellose-Calcium
Macrogol 8000
Hyprolose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Kapselhülle (8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg)

Chinolingelb (E 104)
Eisenoxid(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Kapselhülle (16 mg/5 mg)

Chinolingelb (E 104)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Kapselhülle (16 mg/10 mg)

Titandioxid (E 171)
Gelatine

Schwarze Druckfarbe (8 mg/10 mg, 16 mg/5 mg)

Schellack (E 904)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol
Konzentrierte Ammoniaklösung
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Produkt wird in PA/Aluminium/PVC / Aluminium-Blisterepackungen in Faltschachteln verpackt.

Die Packungen enthalten 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 oder 100 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Camlostar 8 mg/5 mg Hartkapseln:
95571.00.00

Camlostar 8 mg/10 mg Hartkapseln:
95572.00.00

Camlostar 16 mg/5 mg Hartkapseln:
95573.00.00

Camlostar 16 mg/10 mg Hartkapseln:
95574.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
01. Dezember 2016

10. STAND DER INFORMATION

09/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin