

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

Candesartancilexetil/HCT Mylan 8 mg/12,5 mg Tabletten  
 Candesartancilexetil/HCT Mylan 16 mg/12,5 mg Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*Candesartancilexetil/HCT Mylan 8 mg/12,5 mg Tabletten*  
 Jede Tablette Candesartancilexetil/HCT Mylan 8 mg/12,5 mg enthält 8 mg Candesartancilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
 Jede Tablette enthält 110,9 mg Lactose-Monohydrat.

*Candesartancilexetil/HCT Mylan 16 mg/12,5 mg Tabletten*  
 Jede Tablette Candesartancilexetil/HCT Mylan 16 mg/12,5 mg enthält 16 mg Candesartancilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
 Jede Tablette enthält 102,9 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette  
*Candesartancilexetil/HCT Mylan 8 mg/12,5 mg Tabletten*  
 Candesartancilexetil/HCT Mylan 8 mg/12,5 mg sind gelbe, gefleckte, runde, bikonvexe Tabletten mit der Markierung „M“ auf der einen und „CH1“ auf der anderen Seite.

*Candesartancilexetil/HCT Mylan 16 mg/12,5 mg Tabletten*  
 Candesartancilexetil/HCT Mylan 16 mg/12,5 mg sind pfirsichfarbene, gefleckte, runde, bikonvexe Tabletten mit der Markierung „M“ auf der einen und „CH2“ auf der anderen Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

*Candesartancilexetil/HCT Mylan* ist angezeigt zur:

Behandlung der primären Hypertonie bei Erwachsenen, wenn diese durch eine Monotherapie mit Candesartancilexetil oder Hydrochlorothiazid nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

Die empfohlene Dosis von *Candesartancilexetil/HCT Mylan* ist eine Tablette einmal täglich.

Eine Dosistitration der Einzelkomponenten Candesartancilexetil und Hydrochlorothiazid wird empfohlen. Wenn klinisch angezeigt, kann ein direkter Wechsel von der Monotherapie auf Candesartancilexetil/HCT Mylan erwogen werden. Bei Umstellung von Hydrochlorothiazid-Monotherapie auf Candesartancilexetil/HCT Mylan wird eine Dosistitration von Candesartancilexetil empfohlen. *Candesartancilexetil/HCT Mylan* kann Patienten, deren Blutdruck mit Candesartancilexetil- oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie oder niedrig

dosiertem Candesartancilexetil/HCT Mylan nicht optimal eingestellt werden kann, angewendet werden.

Innerhalb von vier Wochen nach Beginn der Behandlung ist die blutdrucksenkende Wirkung im Wesentlichen erreicht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit intravaskulärem Volumenmangel

Für Patienten, bei denen die Gefahr einer Hypotonie besteht, wie z. B. Patienten mit Verdacht auf Volumenmangel, wird eine Dosistitration von Candesartancilexetil empfohlen (für diese Patienten kann eine Anfangsdosis von 4 mg Candesartancilexetil in Betracht gezogen werden).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Candesartancilexetil/HCT Mylan ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Candesartancilexetil/HCT Mylan ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Candesartancilexetil/HCT Mylan bei Kindern zwischen Geburt und 18 Jahren wurde nicht belegt. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Candesartancilexetil/HCT Mylan kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Bioverfügbarkeit von Candesartan wird durch Nahrung nicht beeinflusst.

Es besteht keine klinisch signifikante Wechselwirkung zwischen Hydrochlorothiazid und Nahrung.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, 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<sup>2</sup> Körperoberfläche).
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase.
- Therapieresistente Hypokaliämie und Hyperkalzämie.

- Gicht
- Die gleichzeitige Anwendung von Candesartancilexetil/HCT Mylan mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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 Candesartancilexetil/HCT Mylan 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.

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 (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ 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 HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

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 Candesartancilexetil/HCT Mylan behandelt werden, mit Veränderungen der Nierenfunktion zurechnen (siehe Abschnitt 4.3).

**Nierentransplantation**

Für die Anwendung von Candesartancilexetil/HCT Mylan 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 (AIIIRA), können bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose bzw. Arterienstenose einer Einzelniere zu einem Anstieg der Blutharnstoff- und der Serumkreatininkonzentration führen.

**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 Candesartancilexetil/HCT Mylan nicht empfohlen, solange der Volumen- und/oder Natriummangel nicht korrigiert worden ist.

**Anästhesie und Chirurgie**

Aufgrund der Blockade des Renin-Angiotensin-Systems kann bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten behandelt werden, unter Narkose und bei chirurgischen Eingriffen eine Hypotonie auftreten. Sehr selten ist die Hypotonie so stark ausgeprägt, dass die intravenöse Gabe von Flüssigkeiten und/oder Vasopressoren erforderlich wird.

**Eingeschränkte Leberfunktion**

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

**Aorten- und Mitralklappenstenose (obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie)**

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

**Primärer Hyperaldosteronismus**

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Wirkstoffen an, die über eine Hemmung des

Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wirken. Bei diesen Patienten wird daher die Anwendung von Candesartancilexetil/HCT Mylan nicht empfohlen.

**Störung des Elektrolythaushaltes**

Eine regelmäßige Bestimmung der Serum-elektrolyte sollte in geeigneten Abständen durchgeführt werden.

Thiazide, Hydrochlorothiazid eingeschlossen, können eine Störung des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushaltes verursachen (Hyperkalzämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie und hypochlorämische Alkalose).

Thiaziddiuretika können die renale Calciumausscheidung vermindern und zeitweilig zu leicht erhöhten Serumcalciumspiegeln führen.

Eine deutliche Hyperkalzämie kann ein Anzeichen einer latenten Überfunktion der Nebenschilddrüse sein. Thiazide sollten vor Durchführung von Tests zur Nebenschilddrüsenfunktion abgesetzt werden.

Hydrochlorothiazid erhöht dosisabhängig die renale Kaliumausscheidung, 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 von Nierenfunktionsstörungen. Die gleichzeitige Anwendung von Candesartancilexetil/HCT Mylan und ACE-Hemmern, Aliskiren, kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten oder kaliumhaltigen Salzersatzmittel oder anderen Arzneimitteln, die den Serumkaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin-Natrium oder Cotrimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol), können zu einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels führen. Die Kontrolle der Kaliumwerte sollte bei Bedarf durchgeführt 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 Glukosetoleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika, einschließlich Insulin, kann erforderlich sein. Ein latenter Diabetes mellitus kann unter Thiazidtherapie manifest werden. Erhöhungen der Cholesterin- und der Triglyzeridspiegel sind mit Thiaziddiuretika in Verbindung gebracht worden. Bei der in Candesartancilexetil/HCT Mylan Tabletten enthaltenen Dosis, 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). Wenn Photosensibilitätsreaktionen auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen werden. 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 AIIIRAs, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder selten 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 einem Schlaganfall führen.

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

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

Die blutdrucksenkende Wirkung von Candesartancilexetil/HCT Mylan kann durch andere Antihypertensiva verstärkt werden.

**Schwangerschaft**

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

**Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom**

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transients Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Zu den Symptomen zählen der akute Beginn einer Visusverschlechterung oder von Augenschmerzen, die in der Regel wenige Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem Arzneimittel auftreten. Ein unbehandeltes sekundäres Winkelverschlussglaukom kann zu einem dauerhaften Verlust des Sehvermögens führen. Die primäre Behandlung besteht darin, das Arzneimittel so schnell wie möglich abzusetzen. Eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung muss gegebenenfalls in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Zu den Risikofaktoren

für die Entwicklung eines sekundäres Winkelverschlussglukom zählen u. a. eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Anamnese.

#### **Sonstige Bestandteile**

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Candesartancilexetil/HCT Mylan nicht einnehmen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

Es ist anzunehmen, dass der durch Hydrochlorothiazid hervorgerufene Kaliumverlust durch andere Arzneimittel verstärkt wird, die ihrerseits einen Kaliumverlust und eine Hypokaliämie verursachen können (z. B. andere kaliuretische Diuretika, Laxanzien, Amphoterin, Carbenoxolon, Penicillin-G-Natrium, Salicylsäurederivate, Steroide, ACTH).

Die gleichzeitige Anwendung von Candesartancilexetil/HCT Mylan 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).

Diuretika-induzierte Hypokaliämie und Hypomagnesiämie prädisponieren für die potenziell kardiotoxischen Wirkungen von Digitalisglykosiden und Antiarrhythmika. Eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels wird empfohlen, wenn Candesartancilexetil/HCT Mylan zusammen mit derartigen Arzneimitteln wird und mit den folgenden Arzneimitteln, die Torsades de pointes verursachen könnten:

- Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Antiarrhythmika der Klasse III (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, Erxthromycin i. v., Halofantrin, Ketanserin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin i. v.).

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium mit Angiotension-Converting-Enzym- (ACE)-Hemmern oder Hydrochlorothiazid ist über reversible Anstiege der Serumlithiumkonzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Eine ähnliche Wirkung ist ebenfalls bei AIIRA berichtet worden. Die Anwendung von Candesartan und Hydrochlorothiazid mit Lithium wird nicht empfohlen. Wenn sich die

Kombination als notwendig erweist, wird eine sorgfältige Überwachung der Serumlithiumspiegels empfohlen.

Bei gleichzeitiger Gabe von AIIRA mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSARs) (d. h. selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure [ $> 3$  g/Tag] und nichtselektiven NSARs), kann es zu einer Abschwächung der antihypertensiven Wirkung kommen.

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und NSARs zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion, einschließlich möglichem akuten Nierenversagens und zu einem Anstieg des Serumkaliums, besonders bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion, führen. Die gleichzeitige Gabe sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen. Eine Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Begleittherapie in Betracht gezogen werden.

Die diuretische, natriuretische und antihypertensive Wirkung von Hydrochlorothiazid wird durch nichtsteroidale Antiphlogistika abgeschwächt.

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 Aiskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

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.

Die hyperglykämische Wirkung von Beta-blockern 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.

Das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Amantadin kann durch Thiazide erhöht werden.

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

Eine orthostatische Hypotonie kann durch die gleichzeitige Einnahme von Alkohol, Barbituraten oder Narkotika 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 Laktatazidose, 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, besonders bei gleichzeitiger Anwendung von hohen Dosen jodierter Röntgenkontrastmittel.

Die gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin kann das Risiko für eine Hyperurikämie und das Auftreten von gichtähnlichen Komplikationen erhöhen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Baclofen, Amifostin, trizyklischen Antidepressiva oder Neuroleptika kann zu einer Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung führen und eine Hypotonie induzieren.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Schwangerschaft*

**Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRA):**

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 (AIIRA) 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 bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen,

Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit AIIAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIAs 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. Auf Grund 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, angewandt werden.

**Stillzeit**

**Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AII-RA):**

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

**Hydrochlorothiazid:**

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. In hohen Dosen können Thiazide eine ausgeprägte Diurese und eine Hemmung der Milchproduktion hervorrufen. Die Anwendung von Candesartancilexetil/HCT Mylan während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

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

Die Wirkung von Candesartancilexetil/HCT Mylan auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, ist nicht untersucht worden. Beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass während einer Behandlung mit Candesartancilexetil/HCT Mylan gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die in kontrollierten klinischen Studien mit Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid beobachteten Nebenwirkungen waren 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.

Die nachstehende Tabelle zeigt Nebenwirkungen, die mit Candesartancilexetil in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet wurden. Bei einer zusammenfassenden Analyse von Daten aus klinischen Studien mit hypertensiven Patienten wurden Nebenwirkungen unter Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid definiert auf Basis der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen unter Candesartancilexetil, die mindestens 1% höher war als die Häufigkeit, die unter Placebo berichtet wurde:

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

Siehe Tabelle unten

In nachfolgender Tabelle sind Nebenwirkungen unter Hydrochlorothiazid-Monotherapie bei einer Dosierung von üblicherweise 25 mg oder höher berichtet.

Siehe Tabelle auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 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) erholten sich die Patienten ohne Zwischenfälle.

Die wesentlichste Erscheinungsform einer Überdosierung von Hydrochlorothiazid ist ein akuter Flüssigkeits- und Elektrolytverlust. Symptome wie Schwindel, Hypotonie, Durst, Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmien, Sedierung/Bewusstseinsstrübung und Muskelkrämpfe können ebenfalls beobachtet werden.

**Maßnahmen**

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

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
Störungen des Nervensystems	häufig	Schwindel/Drehschwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr selten nicht bekannt	Übelkeit 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 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)

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, Störungen des Elektrolythaushaltes (einschließlich Hyponatriämie und Hypokaliämie)
Psychiatrische Erkrankungen	selten	Schlafstörungen, Depressionen, Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Benommenheit, Schwindel
	selten	Parästhesie
Augenerkrankungen	selten	Vorübergehend unscharfes Sehen
	Nicht bekannt	Aderhauterguss, akute Myopie, akutes Engwinkelglaukom
Herzerkrankungen	selten	Herzrhythmusstörungen
Gefäßerkrankungen	gelegentlich	Orthostatische Hypotonie
	selten	Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	selten	Atemnot (einschließlich Pneumonie und Lungenödem)
	sehr selten	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gelegentlich	Anorexie, Appetitlosigkeit, Magenreizung, Diarrhö, Obstipation
	selten	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	selten	Ikterus (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	gelegentlich	Hautausschlag, Urtikaria, Photosensibilität
	selten	Toxische epidermale Nekrolyse, Reaktionen ähnlich einem kutanen Lupus erythematodes bzw. Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes
	Nicht bekannt	Systemischer Lupus erythematodes
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	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 Cholesterolemie und Triglyceriden
	selten	Anstieg von BUN (Stickstoff aus dem Blutharnstoff) und Serumkreatinin

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 wichtigsten physiologischen Wirkungen von Angiotensin II, wie z. B. Vasokonstriktion, Aldosteronstimulation, Regulation der Salz- und Wasserhomöostase und Stimulation des Zellwachstums, werden über den Rezeptorsubtyp 1 (AT<sub>1</sub>) vermittelt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Candesartancilexetil ist ein Prodrug, das während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt durch Esterhydrolyse rasch in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt wird. Candesartan ist ein für den AT<sub>1</sub>-Rezeptor selektiver AIIIRA, der mit hoher Affinität an den Rezeptor bindet und langsam von ihm dissoziiert. Candesartan hat keine agonistische Aktivität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Candesartan beeinflusst nicht das Angiotensin-Converting-Enzym (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 AIIIRA wahrscheinlich nicht mit dem Auftreten von Reizhusten verbunden. In kontrollierten klinischen Vergleichsstudien mit Candesartancilexetil und ACE-Hemmern kam Reizhusten bei den Patienten, die Candesartancilexetil erhielten, seltener vor. Candesartan bindet weder an andere Hormonrezeptoren, noch blockiert es Ionenkanäle, von denen bekannt ist, dass sie für die kardiovaskuläre Regulation von Bedeutung sind. Die Blockade des AT<sub>1</sub>-Rezeptors führt zu einem dosisabhängigen Anstieg der Plasmarenin-, Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel und zu einer Abnahme der Plasmaaldosteronkonzentration.

Der Effekt von Candesartancilexetil 8–16 mg (durchschnittliche Dosis 12 mg) einmal täglich auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde in einer randomisierten klinischen Studie mit 4.937 älteren Patienten (Alter 70–89 Jahre; davon 21 % 80 Jahre oder älter) mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie über einen Zeitraum von durchschnittlich 3,7 Jahren beobachtet (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Die Patienten erhielten entweder Candesartan oder Placebo und, falls notwendig, eine zusätzliche antihypertensive Therapie. Der Blutdruck wurde in der Candesartangruppe von 166/90 auf 145/80 mmHg und in der Kontrollgruppe von 167/90 auf 149/82 mmHg reduziert. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, dem primären Endpunkt der Studie (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt). In der Candesartangruppe gab es 26,7 Ereignisse pro 1.000 Patientenjahre gegenüber 30,0 Ereignissen pro 1.000 Patientenjahre in der Kontrollgruppe

Gegebenenfalls sollte die Einleitung 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 gebracht und die Beine hochgelagert werden. Falls dies nicht ausreicht, sollte durch Infusion von physiologischer Kochsalzlösung das Plasmavolumen vergrößert werden. Der Serumelektrolyt- und der Säurehaushalt sollten kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert werden. Sollten die genannten Maßnahmen nicht ausreichen,

können Sympathomimetika verabreicht werden.

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

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

(relatives Risiko 0,89; 95 %-Konfidenzintervall 0,75–1,06;  $p = 0,19$ ).

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

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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ 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 HCTZ-Dosierung ( $\geq 50\,000$  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 HCTZ: 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 ( $\sim 25\,000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ( $\sim 100\,000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

Candesartan und Hydrochlorothiazid haben additive blutdrucksenkende Wirkungen.

Bei Patienten mit Hypertonie bewirkt Candesartancilexetil/HCT Mylan eine dosisabhängige, 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 Einmaldosis von Candesartancilexetil/HCT Mylan setzt die antihypertensive Wirkung in der Regel innerhalb von 2 Stunden ein. Bei kontinuierlicher Therapie wird die blutdrucksenkende Wirkung zum größten Teil innerhalb von 4 Wochen erreicht und bleibt auch unter Langzeitbehandlung bestehen. Candesartancilexetil/HCT Mylan einmal täglich gegeben, 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 Candesartancilexetil/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 Candesartancilexetil/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 1524 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 1975 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 betragen 16/10 mmHg bzw. 13/9 mmHg.

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

Derzeit gibt es keine Daten zur Anwendung von Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit Nierenerkrankungen/Nephropathie, verminderter linksventrikulärer Funktion/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.

16

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).

## 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 oraler Gabe einer Candesartancilexetil-Lösung etwa 40 %. Die relative Bioverfügbarkeit der Tabletten-Formulierung von Candesartancilexetil beträgt im Vergleich zur oralen Lösung ca. 34 % mit sehr geringer Variabilität. Die mittlere maximale Serumkonzentration ( $C_{max}$ ) wird 3–4 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht. Die Candesartan-Serumkonzentrationen steigen innerhalb des therapeutischen Bereichs dosislinear an. Geschlechtsspezifische Unterschiede der Pharmakokinetik von Candesartan wurden nicht festgestellt. Die Fläche unter der Serumkonzentration/Zeit-Kurve (AUC) von Candesartan wird durch Mahlzeiten nicht signifikant beeinflusst.

Candesartan bindet in großem Umfang an Plasmaprotein ( $> 99\%$ ). Das apparente Verteilungsvolumen von Candesartan beträgt 0,1 l/kg.

#### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird schnell aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von ca. 70 %. Die gleichzeitige Einnahme zu den Mahlzeiten 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 Elimination

#### Candesartancilexetil

Candesartan wird hauptsächlich unverändert über Urin und Galle ausgeschieden; nur ein geringer Prozentsatz der Substanz wird in

der Leber verstoffwechselt (CYP2C9). Vorhandene Interaktionsstudien geben keine Hinweise auf Wirkungen auf CYP2C9 und CYP3A4. Basierend auf *in-vitro*-Daten werden mit Arzneimitteln, deren Metabolismus von den Cytochrom-P-450-Isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4 abhängt, *in-vivo* keine Wechselwirkungen erwartet. Die terminale Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Candesartan beträgt ca. 9 Stunden. Nach Mehrfachgabe kommt es nicht zu einer Akkumulation. Die Halbwertszeit von Candesartan (ungefähr 9 Stunden) bleibt bei Kombination mit Hydrochlorothiazid unverändert. 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, die renale Clearance etwa 0,19 ml/min/kg. Die renale Ausscheidung von Candesartan erfolgt sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch aktive tubuläre Sekretion. Nach einer oralen Dosis von  $^{14}\text{C}$ -radioaktiv markiertem Candesartancilexetil werden ungefähr 26 % der Dosis als Candesartan und 7 % als inaktiver Metabolit mit dem Urin ausgeschieden, während ungefähr 56 % der Dosis als Candesartan und 10 % als inaktiver Metabolit in den Fäzes wiedergefunden werden.

#### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert und fast vollständig unverändert durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit von Hydrochlorothiazid beträgt ca. 8 Stunden. Ca. 70 % einer oralen Dosis werden innerhalb von 48 Stunden über den Urin eliminiert. Die Halbwertszeit von Hydrochlorothiazid (ungefähr 8 Stunden) bleibt bei Kombination mit Candesartancilexetil unverändert. Nach wiederholter Gabe der Kombination kommt es, verglichen mit der Monotherapie, zu keiner zusätzlichen Akkumulation von Hydrochlorothiazid.

#### Pharmakokinetik in speziellen Populationen Candesartancilexetil

Bei älteren Menschen (> 65 Jahre) sind  $C_{\text{max}}$  und AUC von Candesartan jeweils um ca. 50 % bzw. 80 % im Vergleich zu jüngeren erhöht. Das Ansprechen des Blutdrucks und die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse sind jedoch nach gleicher Dosis von Candesartancilexetil/HCT Mylan bei jüngeren und älteren Patienten vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

#### Hydrochlorothiazid

Die terminale Halbwertszeit  $t_{1/2}$  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 das Kombinationspräparat. In präklinischen Sicherheitsstudien zeigte Candesartan in hohen Dosen bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen Effekte auf die Nieren und auf das rote Blutbild. Candesartan führte zu einem Rückgang der von den roten Blutkörperchen abhängigen Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Candesartan-induzierte Effekte auf die Nieren (wie z. B. Regeneration, Dilatation und Basophilie der Tubuli; erhöhte Plasmakonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin) könnten Sekundäreffekte der blutdrucksenkenden Wirkung sein, die zu Veränderungen der Nierendurchblutung führen. 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 auf die pharmakologische Wirkung von Candesartan zurückzuführen und klinisch wenig relevant sind.

In der späten Gestationsphase ist eine fruchtschädigende Wirkung 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).

Sowohl Candesartan als auch Hydrochlorothiazid zeigen in sehr hohen Konzentrationen/Dosen genotoxische Aktivität. Daten aus *in-vitro*- und *in-vivo*-Genotoxizitätstests zeigen, dass Candesartan und Hydrochlorothiazid unter klinischen Bedingungen wahrscheinlich keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen haben.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat  
 Carmellose-Calcium  
 Langkettige Partialglyceride  
 Hyprolose  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
 Maisstärke

**Candesartancilexetil/HCT Mylan 8 mg/12,5 mg:**

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)

**Candesartancilexetil/HCT Mylan 16 mg/12,5 mg:**

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)

Eisen(III)-oxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC-Al-Bliesterpackungen sind in folgenden Packungsgrößen gepackt: 28, 56, 98 Tabletten.

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

Mylan Germany GmbH  
 Lütticher Straße 5  
 53842 Troisdorf

Mitvertrieb:  
 Viatris Healthcare GmbH  
 Lütticher Straße 5  
 53842 Troisdorf

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

77366.00.00  
 77367.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

01.03.2012/26.02.2018

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt