

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Candesartancilexetil Mylan 4 mg:** Jede Tablette enthält 4 mg Candesartancilexetil.  
**Candesartancilexetil Mylan 8 mg:** Jede Tablette enthält 8 mg Candesartancilexetil.  
**Candesartancilexetil Mylan 16 mg:** Jede Tablette enthält 16 mg Candesartancilexetil.  
**Candesartancilexetil Mylan 32 mg:** Jede Tablette enthält 32 mg Candesartancilexetil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
**4 mg:** Jede Tablette enthält 18,5 mg Lactose-Monohydrat.

**8 mg:** Jede Tablette enthält 37,0 mg Lactose-Monohydrat.

**16 mg:** Jede Tablette enthält 74,0 mg Lactose-Monohydrat.

**32 mg:** Jede Tablette enthält 148,0 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

**Candesartancilexetil Mylan 4 mg:** Weiße bis cremefarbene, runde, beidseitig gewölbte Tabletten mit der Prägung „C1“ auf der einen Seite und „M“ auf einer Seite der Bruchrille auf der anderen Seite.

**Candesartancilexetil Mylan 8 mg:** Weiße bis cremefarbene, runde, beidseitig gewölbte Tabletten mit der Prägung „M“ über „C5“ auf der einen Seite und ohne Prägung, mit Bruchrille auf der anderen Seite.

**Candesartancilexetil Mylan 16 mg:** Weiße bis cremefarbene, runde, beidseitig gewölbte Tabletten mit der Prägung „M“ über „C6“ auf der einen Seite und ohne Prägung, mit Bruchrille auf der anderen Seite.

**Candesartancilexetil Mylan 32 mg:** Weiße bis cremefarbene, runde, beidseitig gewölbte Tabletten mit der Prägung „M“ über „C7“ auf der einen Seite und ohne Prägung, mit Bruchrille auf der anderen Seite.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.
- Behandlung von erwachsenen Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEF  $\leq$  40%), wenn Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer nicht vertragen werden, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten, die trotz optimaler Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4., 4.5 und 5.1.).

- Behandlung von Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung bei Hypertonie

Die empfohlene Anfangsdosis und übliche Erhaltungsdosis sind 8 mg Candesartancilexetil einmal täglich. Die blutdrucksenkende Wirkung ist im Wesentlichen innerhalb von 4 Wochen erreicht. Bei einigen Patienten, bei denen der Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert ist, kann die Dosis auf 16 mg einmal täglich und maximal 32 mg einmal täglich erhöht werden. Die Behandlung sollte entsprechend der erreichten blutdrucksenkenden Wirkung angepasst werden.

Candesartancilexetil Mylan kann auch zusammen mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2., 4.4., 4.5 und 5.1). Die gleichzeitige Behandlung mit Hydrochlorothiazid hatte eine additive blutdrucksenkende Wirkung bei verschiedenen Dosierungen von Candesartancilexetil Mylan.

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

#### Patienten mit intravaskulärem Volumenmangel

Für Patienten, bei denen die Gefahr einer Hypotonie besteht, wie z. B. Patienten mit Verdacht auf Volumenmangel, kann eine anfängliche Dosis von 4 mg in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anfangsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei Hämodialysepatienten ist 4 mg. Die Dosis sollte in Abhängigkeit von der erreichten blutdrucksenkenden Wirkung angepasst werden. Bei Patienten mit sehr schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder mit Einschränkung der Nierenfunktion im Endstadium (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.4).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Anfangsdosis von 4 mg einmal täglich empfohlen. Eine Dosisanpassung sollte in Abhängigkeit von der erreichten blutdrucksenkenden Wirkung erfolgen. Candesartancilexetil Mylan ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

#### Patienten mit schwarzer Hautfarbe

Der antihypertensive Effekt von Candesartancilexetil Mylan ist bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger ausgeprägt als bei Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe. Daher können bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe eine Dosiserhöhung von Candesartancilexetil Mylan und eine zusätzliche Begleittherapie häufiger notwendig sein, um den Blutdruck zu kontrollieren, als bei nicht schwarzen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

#### Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche von 6 bis < 18 Jahren:

Die empfohlene Anfangsdosis ist 4 mg einmal täglich.

- Patienten mit weniger als 50 kg Körpergewicht: Bei Patienten mit nicht hinreichend kontrolliertem Blutdruck kann die Dosis bis zu einem Maximum von 8 mg einmal täglich erhöht werden.
- Patienten mit 50 kg Körpergewicht und mehr: Bei Patienten mit nicht hinreichend kontrolliertem Blutdruck kann die Dosis auf 8 mg einmal täglich und dann bei Bedarf auf 16 mg einmal täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierungen über 32 mg wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Die blutdrucksenkende Wirkung wird innerhalb von 4 Wochen weitgehend erreicht.

Bei Kindern mit möglichem intravaskulärem Volumenmangel (z. B. mit Diuretika behandelte Patienten, vor allem jene mit eingeschränkter Nierenfunktion), sollte die Einleitung der Behandlung mit Candesartancilexetil Mylan unter sorgfältiger medizinischer Überwachung erfolgen. Es sollte außerdem eine geringere Anfangsdosis als die übliche oben genannte Anfangsdosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Candesartancilexetil Mylan wurde bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche mit schwarzer Hautfarbe

Der antihypertensive Effekt von Candesartancilexetil Mylan ist bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger ausgeprägt als bei Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe.

Kinder im Alter von unter 1 Jahr bis < 6 Jahren

- Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 1 bis < 6 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten sind in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.
- Candesartancilexetil Mylan ist bei Kindern unter einem Jahr kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Dosierung bei Herzinsuffizienz

Die übliche empfohlene Anfangsdosis sind 4 mg Candesartancilexetil einmal täglich. Die Titration bis zur Zielosis von 32 mg einmal täglich (Höchstosis) oder bis zur individuell verträglichen Maximaldosis erfolgt stufenweise durch Dosisverdopplung in Intervallen von mindestens 2 Wochen (siehe Abschnitt 4.4). Die Beurteilung von herzinsuffizienten Patienten sollte immer die Kontrolle der Nierenfunktion umfassen, einschließlich der Überwachung der Kreatinin- und Kaliumspiegel im Serum. Candesartancilexetil Mylan kann gemeinsam mit anderen Arzneimitteln gegen Herzinsuffizienz angewendet werden, einschließlich ACE-Hemmern, Betablockern, Diuretika und Digitalis oder einer Kombination dieser Arzneimittel.

Candesartancilexetil Mylan kann bei Patienten, die trotz optimaler Herzinsuffizienz-Standardtherapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, gemeinsam mit einem ACE-Hemmer angewendet werden, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten besteht.

Die Kombination aus einem ACE-Hemmer, einem kaliumsparenden Diuretikum und Candesartancilexetil Mylan wird nicht empfohlen und sollte nur nach sorgfältiger Bewertung des möglichen Nutzens und der möglichen Risiken in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

#### **Besondere Patientengruppen**

Bei älteren Patienten oder bei Patienten mit intravasculärem Volumenmangel, eingeschränkter Nierenfunktion oder leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine anfängliche Dosisanpassung erforderlich.

#### **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Candesartancilexetil Mylan zur Behandlung von Herzfehlern bei Kindern bis zu einem Alter von 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Candesartancilexetil Mylan wird einmal täglich zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen.

Nahrung hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Candesartancilexetil.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase.

Kinder unter 1 Jahr (siehe Abschnitt 5.3).

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### **Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)**

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

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

#### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Wie bei anderen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussenden Substanzen können bei prädisponierten Patienten Veränderungen der Nierenfunktion unter der Behandlung mit Candesartancilexetil Mylan auftreten.

Wenn Candesartancilexetil Mylan bei Bluthochdruck-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine Kontrolle der Serumkalium- und Serumkreatininspiegel in periodischen Abständen empfohlen. Bei Patienten mit sehr schwerer Einschränkung der Nierenfunktion bzw. mit Einschränkung der Nierenfunktion im Endstadium (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten sollte die Dosis von Candesartancilexetil Mylan vorsichtig und unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks angepasst werden.

Die Beobachtung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte die Kontrolle der Nierenfunktion in periodischen Abständen einschließen. Dies gilt insbesondere bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Während der Dosisanpassung mit Candesartancilexetil Mylan wird die Überwachung des Serumkreatinins und der Kaliumwerte empfohlen. In den klinischen Studien zur Herzinsuffizienz waren keine Patienten mit einem Serumkreatininspiegel > 265 µmol/l (> 3 mg/dl) eingeschlossen.

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, einschließlich Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Candesartancilexetil Mylan wurde bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

#### **Gleichzeitige Behandlung mit einem ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz**

Bei Anwendung von Candesartancilexetil Mylan in Kombination mit einem ACE-Hemmer kann sich das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere Hypotonie, Hyperkaliämie und Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens), erhöhen. Eine Dreifachkombination aus einem ACE-Hemmer, einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten und Candesartan wird ebenfalls nicht empfohlen. Solche Kombinationen sollten nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter 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.

#### **Hämodialyse**

Während der Dialyse kann der Blutdruck infolge des reduzierten Plasmavolumens und der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besonders empfindlich auf eine AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blockade reagieren.

Deshalb sollte die Dosis von Candesartancilexetil Mylan bei Hämodialysepatienten unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks vorsichtig eingestellt werden.

#### **Nierenarterienstenose**

Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, wie z. B. Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIAs), können bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose bzw. Arterienstenose einer Einzelniere zu einem Anstieg der Serumharnstoff- und der Serum-Kreatinin-Konzentration führen.

#### **Nierentransplantation**

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

#### **Hypotonie**

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann unter der Behandlung mit Candesartancilexetil Mylan eine Hypotonie auftreten. Dies kann auch bei Hypertonie-Patienten vorkommen, die an einem intravasculären Volumenmangel leiden, wenn diese z. B. hochdosierte Diuretika erhalten. Bei Behandlungsbeginn sollte eine sorgfältige Überwachung erfolgen und der Volumenmangel ausgeglichen werden.

Bei Kindern mit möglichem intravasculärem Volumenmangel (z. B. mit Diuretika behandelte Patienten, vor allem jene mit eingeschränkter Nierenfunktion), sollte die Einleitung der Behandlung mit Candesartancilexetil Mylan unter sorgfältiger medizinischer Überwachung erfolgen. Es sollte außerdem eine geringere Anfangsdosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### **Anästhesie und Chirurgie**

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

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

Wie bei anderen 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 Arzneimitteln an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wirken. Bei diesen Patienten wird daher die Anwendung von Candesartancilexetil Mylan bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

#### **Hyperkaliämie**

Bei Bluthochdruckpatienten kann es zu einer Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels kommen, wenn gleichzeitig Candesartancilexetil Mylan und kaliumsparende Diuretika,

Kaliumpräparate, kaliumhaltige Elektrolytpräparate oder andere Arzneimittel, die die Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), verwendet werden. Wenn erforderlich, sollte eine Überwachung der Kaliumspiegel erfolgen.

Bei herzinsuffizienten Patienten kann unter der Behandlung mit Candesartancilexetil Mylan eine Hyperkaliämie auftreten. Eine Überwachung des Serum-Kaliumspiegels in periodischen Abständen wird empfohlen. Die Kombination mit einem ACE-Hemmer, einem kaliumsparenden Diuretikum (z. B. Spironolacton) und Candesartancilexetil Mylan wird nicht empfohlen und sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden.

### Allgemeines

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion überwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder renaler Grunderkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose), wurden unter der Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, akute Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder, selten, akutes Nierenversagen beobachtet. Die Möglichkeit ähnlicher Wirkungen kann für 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 einem Schlaganfall führen.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Candesartancilexetil Mylan kann durch andere Arzneimittel mit blutdrucksenkenden Eigenschaften verstärkt werden, unabhängig davon, ob diese als Antihypertensiva oder für andere Indikationen verordnet wurden.

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

### Candesartancilexetil Mylan enthält Lactose:

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Candesartancilexetil Mylan nicht einnehmen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Pharmakokinetikstudien wurden folgende Substanzen auf Wechselwirkungen geprüft: Hydrochlorothiazid, Warfarin, Digoxin, orale Kontrazeptiva (z. B. Ethinylestradiol/Levonorgestrel), Glibenclamid, Nifedipin und Enalapril. Es wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit diesen Substanzen festgestellt.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Elektrolytpräparaten oder anderen Arzneimitteln (z. B. Heparin) kann es zu einer Erhöhung der Serumspiegel von Kalium kommen. Ggf. sollte eine Überwachung der Kaliumspiegel vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und ACE-Hemmern ist ein reversibler Anstieg der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Eine ähnliche Wirkung kann unter AIIIRAs auftreten. Die gleichzeitige Anwendung von Candesartancilexetil Mylan und Lithium wird nicht empfohlen. Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, wird daher eine sorgfältige Kontrolle der Serum-Lithiumspiegel empfohlen.

Bei gleichzeitiger Gabe von AIIIRAs mit nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAIDs) (d. h. selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht-selektiven NSAIDs), kann die blutdrucksenkende Wirkung abgeschwächt werden.

Wie bei ACE-Hemmern, kann die gleichzeitige Einnahme von AIIIRAs und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion, einschließlich akutem Nierenversagen und zu einem Anstieg des Serumkaliumspiegels führen, insbesondere bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion. 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.

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

### Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Die Anwendung von AIIIRAs wird im 1. Trimenon der Schwangerschaft 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 Schwangerschaftsdrittels 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 Schwangerschaftsdrittels fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonataltoxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3).

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

Säuglinge, deren Mütter AIIIRAs eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### Stillzeit

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

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

Die Wirkung von Candesartancilexetil auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, ist nicht untersucht worden. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass während der Behandlung mit Candesartancilexetil Mylan gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

### 4.8 Nebenwirkungen

#### Behandlung der Hypertonie

Die in kontrollierten klinischen Studien beobachteten unerwünschten Ereignisse waren leicht und vorübergehend. Die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse zeigte

keinen Zusammenhang mit der gegebenen Dosis oder dem Lebensalter. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse kamen unter Candesartancilexetil (3,1 %) ungefähr gleich häufig vor wie unter der Behandlung mit Placebo (3,2 %).

Bei einer zusammenfassenden Analyse von Daten aus klinischen Studien mit Hypertonie-Patienten waren Nebenwirkungen unter Candesartancilexetil definiert als Ereignisse mit einer Inzidenz, die mind. 1 % höher lag, als unter Placebo. Nach dieser Definition waren Schwindel/Vertigo, Kopfschmerzen und Atemwegsinfektionen die am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen.

In der unten stehenden Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden.

Die in den Tabellen in diesem Abschnitt verwendeten Häufigkeiten sind: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

### Laborwerte

Im Allgemeinen gab es keine klinisch wichtigen Auswirkungen von Candesartancilexetil Mylan auf die Routine-Laborparameter. Wie bei anderen Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zeigte sich ein geringfügiges Absinken des Hämoglobins. Bei Patienten, die Candesartancilexetil Mylan erhalten, ist üblicherweise keine routinemäßige Überwachung der Laborwerte erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird jedoch eine regelmäßige Überwachung der Serumkalium- und Serumkreatinin-Spiegel empfohlen.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Candesartancilexetil wurde in einer 4-wöchigen klinischen Wirksamkeitsstudie und einer 1-jährigen Open-Label-Studie an 255 Kindern und Jugend-

lichen mit Hypertonie im Alter von 6 bis < 18 Jahren untersucht (siehe Abschnitt 5.1). In beinahe allen unterschiedlichen Systemorganklassen bewegte sich die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Kindern innerhalb der Bereiche „häufig“ bzw. „gelegentlich“. Während die Art und Schwere der Nebenwirkungen mit denen bei Erwachsenen vergleichbar sind (siehe Tabelle oben), traten alle Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger auf als bei Erwachsenen, insbesondere:

- Kopfschmerzen, Schwindel und Infektionen der oberen Atemwege kommen bei Kindern sehr häufig (d. h.  $\geq 1/10$ ) und bei Erwachsenen häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) vor.
- Husten ist bei Kindern sehr häufig (d. h.  $> 1/10$ ) und bei Erwachsenen sehr selten ( $< 1/10.000$ ).
- Ausschlag tritt bei Kindern häufig (d. h.  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) und bei Erwachsenen sehr selten ( $< 1/10.000$ ) auf.
- Hyperkaliämie, Hyponatriämie und abnormale Leberfunktionen kommen bei Kindern gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) und bei Erwachsenen sehr selten ( $< 1/10.000$ ) vor.
- Sinus-Arrhythmien, Nasopharyngitis und Fieber (Pyrexie) sind bei Kindern häufig (d. h.  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) und oropharyngeale Schmerzen sehr häufig (d. h.  $\geq 1/10$ ), während bei Erwachsenen von keinen derartigen Fällen berichtet wurde. Allerdings handelt es sich dabei um vorübergehende und weitverbreitete Kinderkrankheiten.

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

### Behandlung der Herzinsuffizienz

Das Nebenwirkungsprofil von Candesartancilexetil bei herzinsuffizienten Patienten

steht im Einklang mit der Pharmakologie des Wirkstoffs und dem Gesundheitszustand der Patienten. Im CHARM-Studienprogramm, in dem Candesartancilexetil in einer Dosierung von bis zu 32 mg (n = 3803) mit Placebo (n = 3796) verglichen wurde, beendeten 21,0 % der Patienten in der Candesartancilexetilgruppe und 16,1 % der Patienten in der Placebogruppe die Behandlung vorzeitig aufgrund unerwünschter Ereignisse. Die am häufigsten dokumentierten unerwünschten Ereignisse waren Hyperkaliämie, Hypotonie und eingeschränkte Nierenfunktion. Diese Ereignisse traten häufiger bei Patienten mit einem Alter über 70 Jahre, bei Diabetikern oder bei Patienten auf, die andere Arzneimittel erhielten, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, insbesondere ACE-Hemmer und/oder Spironolacton.

In der Tabelle auf Seite 5 sind in klinischen Studien dokumentierte und nach der Markteinführung gemeldete Nebenwirkungen aufgeführt.

### Laborwerte

Bei Patienten, die wegen einer Herzinsuffizienz mit Candesartancilexetil behandelt werden, kommt es häufig zu Hyperkaliämie und Nierenfunktionsstörungen. Eine Kontrolle der Serumkalium- und Serumkreatininspiegel in periodischen Abständen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen  
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Aufgrund pharmakologischer Überlegung ist zu erwarten, dass eine Überdosierung von Candesartancilexetil Mylan 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

Eine eventuell auftretende symptomatische Hypotonie sollte symptomatisch und unter Überwachung der Vitalzeichen behandelt werden. Der Patient sollte in Rückenlage gebracht und die Beine hoch gelagert 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 gegeben werden.

Candesartan lässt sich durch Hämodialyse nicht aus dem Körper entfernen.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Atemwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten	Hyperkaliämie, Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel/Vertigo, 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, Leberfunktionsstörung oder Hepatitis
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes	Sehr selten	Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr selten	Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Nierenfunktionsstörung, einschließlich Nierenversagen bei anfälligen Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperkaliämie
	Sehr selten	Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr selten	Schwindel, Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr selten	Übelkeit
	Nicht bekannt	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Erhöhte Leberenzymwerte, Leberfunktionsstörung oder Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr selten	Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr selten	Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Nierenfunktionsstörung, einschließlich Nierenversagen bei anfälligen Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonist, rein  
ATC-Code: C09C A06

#### 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 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 oral angewendet werden kann. Während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt wird es durch Esterhydrolyse rasch in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt. Candesartan ist ein für den AT<sub>1</sub>-Rezeptor selektiver Angiotensin-II-Antagonist, der mit hoher Affinität an den Rezeptor bindet und langsam von ihm dissoziiert. Candesartan hat keine agonistische Aktivität.

Candesartan hemmt nicht das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt und Bradykinin abbaut. Candesartan hat daher keinen Effekt auf ACE und keine potenzierende Wirkung auf Bradykinin oder Substanz P. In kontrollierten klinischen Vergleichsstudien mit Candesartan und ACE-Hemmern kam Reizhusten bei den Patienten, die Candesartancilexetil erhielten, seltener vor. Candesartan bindet weder an andere Hormonrezeptoren, noch blockiert es Ionenkanäle, von denen bekannt ist, dass sie für die kardiovaskuläre Regulation von Bedeutung sind. Die Blockade des AT<sub>1</sub>-Rezeptors führt zu einem dosisabhängigen Anstieg der Plasma-Renin-, Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel und zu einer Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentration.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Hypertonie

Bei Hypertonie bewirkt Candesartan eine dosisabhängige, lang anhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks. Die antihypertensive Wirkung kommt durch eine Verminderung des systemisch peripheren Gefäßwiderstandes zustande, ohne dass es zu einer reflektorischen Zunahme der Herzfrequenz kommt. Es gibt keine Hinweise auf eine schwerwiegende oder überschießende First-dose-Hypotonie oder einen Rebound-Effekt nach Absetzen der Therapie.

Nach Gabe einer Einmaldosis von Candesartancilexetil setzt die antihypertensive Wirkung in der Regel innerhalb von 2 Stunden ein. Bei kontinuierlicher Therapie wird bei jeder der empfohlenen Dosen die blutdrucksenkende Wirkung innerhalb von vier Wochen im Wesentlichen erreicht und bleibt bei einer Langzeittherapie erhalten. Nach den Ergebnissen einer Meta-Analyse war der durchschnittliche zusätzliche Effekt einer Dosiserhöhung von 16 mg auf 32 mg einmal täglich gering. Unter Berücksichtigung der inter-individuellen Schwankungen kann bei einigen Patienten ein überdurchschnittlicher Effekt erwartet werden. Candesartancilexetil, einmal täglich gegeben, bewirkt eine effektive und schonende Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit geringem Unterschied zwischen dem maximalen und minimalen (trough) Effekt im Dosierungsintervall. Die antihypertensive Wirkung und die Verträglichkeit von Candesartan und Losartan wurden in zwei randomisierten Doppelblindstudien mit insgesamt 1268 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie verglichen. Die Blutdrucksenkung im Wirkminimum (Systole/Diastole) betrug 13,1/10,5 mmHg unter Candesartancilexetil 32 mg einmal täglich und 10,0/8,7 mmHg unter Losartan-Kalium 100 mg einmal täglich (Unterschied der Blutdrucksenkung 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Bei gleichzeitiger Gabe von Candesartancilexetil und Hydrochlorothiazid ist die blutdrucksenkende Wirkung additiv. Eine verstärkte blutdrucksenkende Wirkung wird auch bei gleichzeitiger Gabe von Candesartancilexetil mit Amlodipin oder Felodipin beobachtet.

Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hemmen, haben eine weniger ausgeprägte antihypertensive Wirkung bei schwarzen Patienten (üblicherweise eine Population mit niedrigen Renin-Spiegeln) als bei nicht schwarzen Patienten. Dies gilt ebenso für Candesartan. In einer offenen Studie mit 5156 Patienten mit diastolischer Hypertonie war die Blutdrucksenkung unter der Therapie mit Candesartan bei schwarzen Patienten signifikant geringer als bei nicht schwarzen Patienten (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Candesartan steigert den renalen Blutfluss. Die glomeruläre Filtrationsrate bleibt unverändert oder steigt an, während der renale Gefäßwiderstand und die Filtrationsfraktion abnehmen. In einer dreimonatigen klinischen Studie bei Hypertonikern mit Typ-2-Diabetes mellitus und Mikroalbuminurie reduzierte die antihypertensive Behandlung mit Candesartancilexetil die Eiweißausscheidung im Urin (Albumin/Kreatinin-Quotient, Mittelwert 30 %, 95 %-Konfidenzintervall 15–42 %). Es liegen gegenwärtig keine Daten zur Wirkung von Candesartan auf den Verlauf einer diabetischen Nephropathie vor.

Die Wirkung von Candesartancilexetil 8–16 mg (mittlere Dosis 12 mg) einmal täglich auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde in einer randomisierten klinischen Studie an 4937 älteren Patienten (Alter 70–89 Jahre; 21 % davon 80 Jahre oder älter) mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie untersucht, wobei die durchschnittliche Beobachtungsdauer 3,7 Jahre betrug (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Die Patienten erhielten Candesartancilexetil oder Placebo, bei Bedarf wurde die Behandlung durch andere antihypertensive Medikationen ergänzt. Der Blutdruck wurde in der Candesartan-Gruppe von 166/90 mmHg auf 145/80 mmHg gesenkt, in der Kontroll-Gruppe ging der Blutdruck von 167/90 mmHg auf 149/82 mmHg zurück. Hinsichtlich des primären Endpunkts schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödliche Schlaganfälle, nicht tödliche Myokardinfarkte) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In Ereignissen pro 1000 Patienten-Jahren ausgedrückt stehen 26,7 Ereignisse in der Candesartan-Gruppe 30,0 Ereignissen in der Kontroll-Gruppe gegenüber (Relatives Risiko 0,89; 95 % Konfidenzintervall 0,75 bis 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 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 „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 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).

#### Kinder und Jugendliche – Hypertonie

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

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

240 Kinder zwischen 6 und < 17 Jahren wurden auf Placebo oder niedrige, mittlere oder hohe Dosierungen von Candesartancilexetil in einem Verhältnis von 1:2:2:2 randomisiert. Bei Kindern mit einem Gewicht von < 50 kg betrug die Candesartancilexetil-Dosis 2, 8 oder 16 mg einmal täglich. Kinder mit einem Gewicht von > 50 kg erhielten einmal täglich 4, 16 oder 32 mg Candesartancilexetil. Gepoolt, reduzierten die Candesartan-Dosen den SiSBP um 10,2 mmHg ( $p < 0,0001$ ) und den SiDBP ( $p = 0,0029$ ) um 6,6 mmHg gegenüber dem Ausgangswert. In der Placebogruppe gab es ebenfalls eine Reduzierung um 3,7 mmHg beim SiSBP ( $p = 0,0074$ ) und

1,80 mmHg beim SiDBP ( $p = 0,0992$ ) ausgehend vom Basiswert. Trotz des großen Placebo-Effekts waren die einzelnen Candesartancilexetil-Dosierungen (und alle gepoolten Dosen) dem Placebo deutlich überlegen. Die größte blutdrucksenkende Wirkung bei Kindern unter und über 50 kg wurde mit Dosierungen von 8 mg bzw. 16 mg erreicht. Darüber hinaus stagnierte die Wirkung.

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

#### Herzinsuffizienz

Die Behandlung mit Candesartancilexetil senkt bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion die Mortalität, senkt die Häufigkeit von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und verbessert deren Symptome. Dieses wurde im CHARM-Studienprogramm nachgewiesen – **Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity**.

Dieses placebo-kontrollierte, doppelblinde Studienprogramm bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHF) der NYHA-Klassen II bis IV bestand aus drei verschiedenen Studien: CHARM-Alternative ( $n = 2028$ ) bei Patienten mit LVEF  $\leq 40$  %, die wegen einer Unverträglichkeit (meistens aufgrund von Husten, 72 %) nicht mit einem ACE-Hemmer behandelt werden konnten, CHARM-Added ( $n = 2548$ ) bei Patienten mit LVEF  $\leq 40$  %, die zusätzlich mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden, und CHARM-Preserved ( $n = 3023$ ) bei Patienten mit LVEF  $> 40$  %. Patienten mit einer optimalen CHF-Basismedikation wurden auf Placebo oder Candesartancilexetil randomisiert (Dosisstufung von 4 mg oder 8 mg einmal täglich bis zu 32 mg einmal täglich oder bis zur höchstverträglichen Dosis; die durchschnittliche Dosis betrug 24 mg) und über einen mittleren Zeitraum von 37,7 Monaten beobachtet. Nach 6-monatiger Behandlung waren von den 89 % der Patienten, die weiterhin Candesartancilexetil einnahmen, 63 % auf die Zieldosierung von 32 mg eingestellt.

In CHARM-Alternative war der zusammengesetzte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung im Vergleich zu Placebo unter Candesartan signifikant reduziert (Hazard Ratio (HR) 0,77; 95 % Konfidenzintervall 0,67–0,89;  $p < 0,001$ ). Dies entspricht einer Abnahme des relativen Risikos um 23 %. Dieser Endpunkt wurde bei 33 % der Patienten unter Behandlung mit Candesartan (95 % KI: 30,1–36,0) und bei 40 % der Placebo-Patienten (95 % KI: 37,0–43,1) beobachtet. Der absolute Unterschied betrug 7 % (95 % KI: 11,2–2,8). Vierzehn Patienten mussten über die Dauer der Studie behandelt werden, um den Tod eines Patienten aufgrund eines kardiovaskulären Er-

eignisses bzw. eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zu verhindern. Der zusammengesetzte Endpunkt aus Gesamtmortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung wurde durch Candesartan ebenfalls signifikant gesenkt (HR 0,80; 95 % Konfidenzintervall 0,70–0,92;  $p = 0,001$ ). Dieser Endpunkt wurde bei 36,6 % der Patienten unter Behandlung mit Candesartan (95 % KI: 33,7–39,7) und bei 42,7 % der Placebo-Patienten (95 % KI: 39,6–45,8) beobachtet. Der absolute Unterschied betrug 6 % (95 % KI: 10,3–1,8). Sowohl die Mortalitäts- als auch die Morbiditätskomponenten (Hospitalisierung aufgrund von CHF) dieser zusammengesetzten Endpunkte trugen zu der positiven Wirkung von Candesartan bei. Die Behandlung mit Candesartancilexetil führte zu einer Funktionsbesserung gemäß NYHA-Klassifizierung ( $p = 0,008$ ).

In CHARM-Added war der zusammengesetzte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung im Vergleich zu Placebo unter Candesartancilexetil signifikant reduziert (Hazard Ratio (HR) 0,85; 95 % Konfidenzintervall 0,75–0,96;  $p = 0,011$ ). Dies entspricht einer Abnahme des relativen Risikos um 15 %. Dieser Endpunkt wurde bei 37,9 % der Patienten unter Behandlung mit Candesartancilexetil (95 % KI: 35,2–40,6) und 42,3 % der Placebo-Patienten (95 % KI: 39,6–45,1) beobachtet. Der absolute Unterschied betrug 4,4 % (95 % KI: 8,2–0,6). Dreiundzwanzig Patienten mussten über die Dauer der Studie behandelt werden, um den Tod eines Patienten aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses bzw. eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zu verhindern. Der zusammengesetzte Endpunkt aus Gesamtmortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung wurde durch Candesartancilexetil ebenfalls signifikant gesenkt (HR 0,87; 95 % Konfidenzintervall 0,78–0,98;  $p = 0,021$ ). Dieser Endpunkt wurde bei 42,2 % der Patienten unter Behandlung mit Candesartancilexetil (95 % KI: 39,5–45,0) und bei 46,1 % der Placebo-Patienten (95 % KI: 43,4–48,9) beobachtet. Der absolute Unterschied betrug 3,9 % (95 % KI: 7,8–0,1). Sowohl die Mortalitäts- als auch die Morbiditätskomponenten dieser zusammengesetzten Endpunkte trugen zu der positiven Wirkung von Candesartancilexetil bei. Die Behandlung mit Candesartancilexetil führte zu einer Funktionsbesserung gemäß NYHA-Klassifizierung ( $p = 0,020$ ).

In CHARM-Preserved wurde der zusammengesetzte Endpunkt aus Gesamtmortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung nicht statistisch signifikant gesenkt, HR 0,89 (95 % Konfidenzintervall 0,77–1,03;  $p = 0,118$ ).

Die Senkung der Gesamtmortalität war bei getrennter Auswertung jeder der drei CHARM-Studien statistisch nicht signifikant. Allerdings wurde auch die Gesamtmortalität anhand der Gesamtpopulation bewertet: CHARM-Alternative und CHARM-Added (HR 0,88; 95 % Konfidenzintervall 0,79–0,98;  $p = 0,018$ ); alle drei Studien zusammen (HR 0,91; 95 % Konfidenzintervall 0,83–1,00;  $p = 0,055$ ).

Die positiven Wirkungen von Candesartan waren durchgehend unabhängig von Alter, Geschlecht und Begleitmedikation. Candesartan war ebenfalls bei Patienten wirksam, die Betablocker und ACE-Inhibitoren gleichzeitig einnahmen, und der Nutzen wurde unabhängig davon erzielt, ob die Patienten ACE-Inhibitoren in der von den Behandlungsrichtlinien empfohlenen Enddosierung einnahmen oder nicht.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHF) und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEF  $\leq$  40 %) senkt Candesartan den systemischen Gefäßwiderstand und den pulmonalen kapillaren Druck, erhöht die Plasma-Renin-Aktivität und Angiotensin-II-Konzentration und senkt die Aldosteronspiegel.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

Nach oraler Gabe wird Candesartancilexetil in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Candesartan beträgt nach oraler Gabe einer Candesartancilexetil-Lösung etwa 40 %. Die relative Bioverfügbarkeit der Tabletten beträgt im Vergleich zur oralen Lösung ca. 34 % mit sehr geringer Variabilität. Die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit der Tablette beträgt daher 14 %. Die mittlere maximale Serumkonzentration ( $C_{max}$ ) wird 3–4 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht. Die Candesartan-Serumkonzentrationen steigen innerhalb des therapeutischen Bereichs dosislinear an. Geschlechtsspezifische Unterschiede der Pharmakokinetik von Candesartancilexetil wurden nicht festgestellt. Die Fläche unter der Serumkonzentration/Zeit-Kurve (AUC) von Candesartancilexetil wird durch Mahlzeiten nicht signifikant beeinflusst.

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

Nahrung hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Candesartan.

### Biotransformation und Ausscheidung

Candesartan wird zum größten Teil unverändert über Urin und Galle ausgeschieden. Nur ein geringer Prozentsatz der Substanz wird in der Leber verstoffwechselt (CYP2C9). Zur Verfügung stehende Wechselwirkungsstudien ergaben keinen Hinweis auf einen Einfluss auf CYP2C9 und CYP3A4. Gestützt auf *In-vitro*-Daten sind bei Arzneimitteln, deren Verstoffwechslung abhängig ist von den Cytochrom-P450-Isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4. *In-vivo*-Wechselwirkungen nicht zu erwarten. Die terminale Halbwertszeit von Candesartan beträgt ca. 9 Stunden. Nach Mehrfachgabe kommt es nicht zu einer Akkumulation.

Die Gesamtplasmapclearance 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 wieder gefunden werden.

### Pharmakokinetik in speziellen Populationen

Bei älteren Menschen (> 65 Jahre) sind  $C_{max}$  und AUC von Candesartancilexetil 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 bei jüngeren und älteren Patienten vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2).

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

In zwei Studien mit Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion wurde eine Zunahme der AUC von Candesartan um 20 % in der einen und 80 % in der anderen Studie beobachtet (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

### Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Candesartan wurden in zwei PK-Einzeldosisstudien an hypertonen Kindern im Alter von 1 bis < 6 Jahren und von 6 bis < 17 Jahren untersucht.

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

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

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

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Unter klinisch relevanten Dosen gab es keine Hinweise auf eine abnorme systemische Toxizität oder eine Toxizität am Zielorgan. In präklinischen Sicherheitsstudien zeigte Candesartan in hohen Dosen bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen Effekte auf die Nieren und auf das rote Blutbild. Candesartan führte zu einem Rückgang der von den roten Blutkörperchen abhängigen Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Candesartancilexetil-induzierte Effekte auf die Nieren (wie z. B. interstitielle Nephritis, Tubulusvergrößerung, basophile Tubuli, erhöhte Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen im Plasma) könnten Sekundäreffekte der blutdrucksenkenden Wirkung sein, die zu Veränderungen der Nierendurchblutung führen. Darüber hinaus führte Candesartan zu Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen. Man nimmt an, dass diese Veränderungen auf die pharmakologische Wirkung von Candesartan zurückzuführen sind. Für therapeutische Dosen von Candesartan beim Menschen scheint die Hyperplasie/Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen keinerlei Bedeutung zu haben.

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

In der späten Gestationsphase ist eine fruchtschädigende Wirkung beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.6).

Daten aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Mutagenitätstests zeigen, dass Candesartan unter klinischen Bedingungen keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen hat. Es gab keine Hinweise auf eine Kanzerogenität.

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

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Carmellose-Calcium  
 Hyprollose  
 Lactose-Monohydrat  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
 Mannitol

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre  
 HDPE-Flaschen: Nach Anbruch 100 Tage.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

OPA-Al-PVC / Aluminium-Blister in einem laminierten Beutel zusammen mit einem Trockenmittel: Packungen mit 28, 56 und 98 Tabletten

Al/PVC-Blister: Packungen mit 28, 56 und 98 Tabletten.

Weiß- opake HDPE-Flaschen mit Schraubverschluss mit Trockenmittel und Füllstoff (Baumwollwatte): Packungen mit 49, 56 und 98 Tabletten.

Weiß- opake HDPE-Flaschen mit Schraubverschluss mit Trockenmittel: Packungen mit 49, 56, 98 und 500 Tabletten (Packungen mit 500 Tabletten sind nur erhältlich für die Stärken 4 mg, 8 mg und 16 mg).

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Mylan Germany GmbH  
 Lütticher Straße 5  
 53842 Troisdorf

Mitvertrieb:  
 Viatris Healthcare GmbH  
 Lütticher Straße 5  
 53842 Troisdorf

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

77368.00.00  
 77369.00.00  
 77370.00.00  
 77371.00.00

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

15.02.2012/26.08.2016

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2022

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt