

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Caramlo® HCT APONTIS® 16 mg/5 mg/  
12,5 mg Hartkapseln  
Caramlo® HCT APONTIS® 16 mg/10 mg/  
12,5 mg Hartkapseln

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Caramlo HCT APONTIS 16 mg/5 mg/  
12,5 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartancilexetil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 180 mg Lactose-Monohydrat und 0,09 mg Gelborange S (E 110).

*Caramlo HCT APONTIS 16 mg/10 mg/  
12,5 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartancilexetil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 180 mg Lactose-Monohydrat, 0,04 mg Azorubin (E 122) und 0,34 mg Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

*Caramlo HCT APONTIS 16 mg/5 mg/  
12,5 mg Hartkapseln*

Hartgelatinekapselform der Größe „0“ aus einem weißen Kapselunterteil mit einem schwarzen Aufdruck „1“ und einem orangefarbenen Kapseloberteil mit dem schwarzen Aufdruck „CAH“, gefüllt mit einem weißen bis cremefarbenen Pulver.

*Caramlo HCT APONTIS 16 mg/10 mg/  
12,5 mg Hartkapseln*

Hartgelatinekapselform der Größe „0“ aus einem weißen Kapselunterteil mit einem schwarzen Aufdruck „2“ und einem roten Kapseloberteil mit dem schwarzen Aufdruck „CAH“, gefüllt mit einem weißen bis cremefarbenen Pulver.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck bereits mit der gleichzeitigen Einnahme der Kombination Candesartancilexetil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid (HCT) in der gleichen Dosisstärke wie das Kombinationspräparat ausreichend kontrolliert wird.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Caramlo HCT APONTIS ist 1 Kapsel pro Tag.

Caramlo HCT APONTIS ist nicht zur Initialtherapie geeignet. Falls eine Dosisanpassung erforderlich ist, sollte diese nur mit den Monokomponenten vorgenommen werden. Nach Einstellung der entsprechenden Dosierungen ist die Umstellung auf die neue Fixkombination möglich. Patienten, die auf

die geeignete Dosis der gleichzeitig eingenommenen Monokomponenten Candesartancilexetil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid eingestellt sind, können auf Caramlo HCT APONTIS, mit denselben Komponentenden, umgestellt werden.

#### Besondere Patientengruppen

##### Kinder und Jugendliche

Caramlo HCT APONTIS wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen sind.

##### Ältere Patienten

Bei älteren Menschen ist, wegen ihrer Anfälligkeit für Elektrolytstörungen, besondere Vorsicht geboten. Eine Erhöhung der Dosis sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei der Anwendung von Caramlo HCT APONTIS bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) wird eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Caramlo HCT APONTIS ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion wird eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und der Nierenfunktion empfohlen. Caramlo HCT APONTIS ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

##### Art der Anwendung

Die Kapsel sollte mit ausreichend Flüssigkeit geschluckt werden (z. B. einem Glas Wasser). Die Kapsel sollte unzerkaut und jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden. Caramlo HCT APONTIS kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Dihydropyridin-Derivate oder Sulfonamid-abgeleitete Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflustrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose)
- Hypovolämie
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Anurie
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase, Praecoma hepaticum
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie und Hyperkalzämie
- Symptomatische Hyperurikämie/Gicht

- Die gleichzeitige Anwendung von Caramlo HCT APONTIS 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 hemmenden Substanzen können bei anfälligen Patienten, die mit Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid behandelt werden, Veränderungen der Nierenfunktion erwartet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Behandlung sollte unter fachärztlicher Aufsicht und unter regelmäßiger engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, der Elektrolyte, des Kreatinins und des Blutdrucks erfolgen. Zwischen dem Grad der Nierendysfunktion und den Veränderungen der Amlodipinplasmaspiegel besteht keine Korrelation. Amlodipin ist nicht dialysierbar. Aufgrund des Risikos, eine Hyperkaliämie zu entwickeln, sollten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Serumelektrolyte und der Blutharnstoffspiegel sorgfältig überwacht werden.

##### 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 das Arzneimittel mit Hydrochlorothiazid 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.

##### Nierentransplantation

Für die Anwendung von Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid 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 (AIIARs), können bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose bzw. Arterienstenose einer Einzelniere den Blutharnstoff und das Serumkreatinin erhöhen.

#### **Intravaskulärer Volumenmangel**

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

#### **Anästhesie und Chirurgie**

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

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

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

#### **Eingeschränkte Leberfunktion**

Thiazide sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da schon geringfügige Änderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes ein hepatisches Koma auslösen können. Klinische Erfahrungen mit Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen nicht vor. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht verabreicht werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion können eine langsame Dosititration sowie engmaschige Überwachung notwendig sein.

#### **Herzinsuffizienz**

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz mit Amlodipin ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödem. Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kar-

diovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

#### **Primärer Hyperaldosteronismus**

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

#### **Störung des Elektrolythaushaltes**

Eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte sollte in geeigneten Abständen durchgeführt werden. Thiazide, Hydrochlorothiazid eingeschlossen, können ein Flüssigkeits- oder Elektrolytungleichgewicht 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 versteckten Überfunktion der Nebenschilddrüse sein. Thiazide sollten vor Durchführung von Tests zur Nebenschilddrüsenfunktion abgesetzt werden. Thiaziddiuretika können eine Hyponatriämie auslösen oder eine bestehende Hyponatriämie verschlimmern. In Einzelfällen wird eine Hyponatriämie mit neurologischen Symptomen (Übelkeit, fortschreitende Orientierungslosigkeit, Apathie) beobachtet. Natrium und/oder Dehydrierung sollten vor Beginn einer Thiazid-Diuretika-Therapie korrigiert werden.

Hydrochlorothiazid erhöht die renale Kaliumausscheidung dosisabhängig, was zu einer Hypokaliämie führen kann. Diese Wirkung von Hydrochlorothiazid scheint in Kombination mit Candesartancilexetil weniger ausgeprägt zu sein. Das Risiko einer Hypokaliämie kann bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit forcierter Diurese, bei Patienten mit unzureichender oraler Elektrolytaufnahme und bei Patienten die gleichzeitig eine Behandlung mit Kortikosteroiden oder adrenokortikotropem Hormon (ACTH) erhalten, erhöht sein. Die Behandlung mit Candesartancilexetil kann eine Hyperkaliämie verursachen, insbesondere bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz und/oder einer eingeschränkten Nierenfunktion. Die gleichzeitige Anwendung von Candesartancilexetil mit ACE-Hemmern, Aliskiren, kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Serumkaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin-Natrium) können zu Steigerungen des Serumkaliumspiegels führen. Soweit erforderlich, sollte eine Kontrolle des Kaliums vorgenommen werden. Es hat sich gezeigt, dass Thiazide die renale Ausscheidung von Magnesium steigern, das zu einer Hypomagnesiämie führen kann.

#### **Metabolische und endokrine Wirkungen**

Die Behandlung mit einem Thiaziddiuretikum kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika, einschließlich Insulin, kann erforderlich sein. Ein latenter Diabetes mellitus kann bei einer Thiazidtherapie manifest werden. Erhöhungen der Cholesterin- und der Triglyzeridspiegel sind mit Thiaziddiuretikatherapie in Ver-

bindung gebracht worden. Bei den in Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid enthaltenen Dosen wurden nur minimale Wirkungen beobachtet. Thiaziddiuretika erhöhen die Serumharnsäurekonzentration und können bei prädisponierten Patienten Gicht auslösen.

#### **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>-Rezeptorblockade reagieren. Deshalb sollte Candesartancilexetil bei Hämodialyse-Patienten unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks vorsichtig titriert werden.

#### **Photosensibilität**

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

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

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, kann eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Zu den Symptomen gehören das akute Auftreten einer verminderten Sehschärfe oder Augenschmerzen, die typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Einnahme des Arzneimittels auftreten. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu einem dauerhaften Sehverlust führen. Die erste Behandlungsmaßnahme besteht darin, die Einnahme des Arzneimittels so schnell wie möglich abzubrechen. Wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt, müssen sofortige medizinische oder chirurgische Behandlungen in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie in der Vorgeschichte sein.

#### **Nicht-melanozytärer Hautkrebs**

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCT) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCT könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCT einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Ver-

wendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCT überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### Ältere Patienten

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

#### Allgemeines

Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden. 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 Herzkrankung oder arteriosklerotischer zerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen. Überempfindlichkeitsreaktionen auf Hydrochlorothiazid können bei Patienten mit oder ohne Allergie oder Bronchialasthma in der Vorgeschichte auftreten, sind jedoch bei Patienten mit entsprechender Vorgeschichte wahrscheinlicher. Bei der Therapie mit Thiaziddiuretika wurde über eine Verschlimmerung oder ein Wiederauftreten eines systemischen Lupus erythematoses berichtet.

#### 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).

#### Sportler

Hydrochlorothiazid kann bei Dopingtests zu einem positiven Analyseergebnis führen.

#### Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Caramlo HCT APONTIS nicht einnehmen.

#### Gelborange S (E 110)

Caramlo HCT APONTIS 16 mg/5 mg/12,5 mg Hartkapseln enthalten Gelborange S (E 110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

#### Azorubin (E 122) und Gelborange S (E 110)

Caramlo HCT APONTIS 16 mg/10 mg/12,5 mg Hartkapseln enthalten Azorubin

(E 122) und Gelborange S (E 110), welche allergische Reaktionen hervorrufen können.

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

Es wurden keine speziellen Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln und Caramlo HCT APONTIS durchgeführt. Daher werden in diesem Abschnitt nur Angaben zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln gemacht, die für die einzelnen Wirkstoffe bekannt sind.

Es ist jedoch wichtig zu berücksichtigen, dass Caramlo HCT APONTIS die blutdrucksenkende Wirkung anderer Antihypertensiva verstärken kann.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass die folgenden Arzneimittel, wie z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva, die blutdrucksenkende Wirkung aller Antihypertonika verstärken können, einschließlich Caramlo HCT APONTIS.

#### Mögliche Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Candesartan

Substanzen, die in klinischen Pharmakokinetikstudien untersucht wurden, umfassen Hydrochlorothiazid, Warfarin, Digoxin, orale Kontrazeptiva (d. h. Ethinylestradiol/Levonorgestrel), Glibenclamid, Nifedipin und Enalapril. Es wurden keine klinisch relevanten, pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln festgestellt. Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln (z. B. Heparin), kann zu Steigerungen des Serumkaliumspiegels führen. Eine Überwachung des Kaliums sollte gegebenenfalls durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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).

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

Bei gleichzeitiger Gabe von AIIIRAs mit nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSARs) (d. h. selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nichtselektiven NSARs), kann es zu einer

Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen.

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von AIIIRAs und NSARs zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion führen, einschließlich möglichem akuten Nierenversagen, und zu einem Anstieg des Serumkaliums, besonders bei Patienten mit bereits bestehender schlechter Nierenfunktion. Die Kombination sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, und eine Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn der Begleittherapie und in regelmäßigen Abständen danach in Betracht gezogen werden.

#### Mögliche Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Amlodipin

##### Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin

##### CYP3A4-Inhibitoren

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

##### CYP3A4-Induktoren

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

##### Grapefruit

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

##### Dantrolen (Infusion)

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

##### Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel

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

##### Tacrolimus

Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlodipin; der pharmakokinetische Me-



chanismus dieser Interaktion ist jedoch nicht vollständig geklärt. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimuspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusdosis gegebenenfalls angepasst werden.

#### **mTOR(mechanistic target of Rapamycin)-Inhibitoren**

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

#### **Ciclosporin**

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

#### **Simvastatin**

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

#### **Mögliche Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Hydrochlorothiazid**

##### Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

##### **Arzneimittel, die den Kaliumspiegel beeinflussen**

Der kaliumsenkende Effekt von Hydrochlorothiazid (siehe Abschnitt 4.4) kann durch die gleichzeitige Verabreichung von anderen Arzneimitteln, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie einhergehen (z. B. andere kaliuretische Diuretika, Laxanzien, Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin-G-Natrium oder Salicylsäurederivate), verstärkt werden.

##### **Lithium**

Thiazide reduzieren die renale Ausscheidung von Lithium. Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Thiaziden, einschließlich Hydrochlorothiazid, wurde über einen reversiblen Anstieg der Lithiumkonzentration im Serum und Toxizität berichtet.

##### Gleichzeitige Anwendung erfordert Vorsicht

##### **Calciumsalze**

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

##### **Cholestyramin- und Colestipolharze**

Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird in Gegenwart von Anionenaustauscherharzen beeinträchtigt.

##### **Digitalis-Glykoside**

Eine Thiazid-induzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten von Digitalis-induzierten Herzrhythmusstörungen begünstigen.

##### **Arzneimittel, die von Serumkaliumstörung beeinflusst werden**

Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliumspiegels und des EKG wird empfohlen, wenn Caramlo HCT APONTIS zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die von Serumkaliumstörungen beeinflusst werden (z. B. Digitalis-Glykoside, Antiarrhythmika) sowie den folgenden Torsades de Pointes (ventrikuläre Tachykardie) verursachenden Arzneimittel (einschließlich einiger Antiarrhythmika). Hypokaliämie ist ein prädisponierender Faktor für Torsades de Pointes (ventrikuläre Tachykardie):

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

##### **Medikamente, die den Natriumspiegel im Serum beeinflussen**

Die hyponatriämische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika usw. verstärkt werden. Bei einer Langzeitbehandlung mit diesen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

##### **Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarin)**

Die Wirkung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

##### **Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden)**

Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Diuretika vom Thiazidtyp, durch Verringerung der gastrointestinalen Motilität und der Magenentleerungsgeschwindigkeit.

##### **Antidiabetika (orale Wirkstoffe und Insulin)**

Die Behandlung mit einem Thiazid kann die Glucosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

##### **Metformin**

Metformin sollte aufgrund des Risikos einer möglichen Laktatazidose, induziert durch ein mögliches funktionales Nierenversagen in Verbindung mit Hydrochlorothiazid, mit Vorsicht eingenommen werden.

##### **Nichtsteroidale entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSARs), einschließlich selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nichtselektiven NSARs**

NSARs können bei gleichzeitiger Anwendung die blutdrucksenkende Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid und NSARs zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion und einem

Anstieg des Serumkaliums führen. Daher wird zu Beginn der Behandlung eine Überwachung der Nierenfunktion sowie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr empfohlen.

##### **Betablocker und Diazoxid**

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

##### **Blutdrucksteigernde Amine (z. B. Noradrenalin)**

Die Wirkung von blutdrucksteigernden Aminen kann verringert werden.

##### **Arzneimittel zur Behandlung von Gicht (z. B. Probenecid, Sulfipyrazon und Allopurinol)**

Eine Dosisanpassung von Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Harnsäurespiegel im Serum erhöhen kann. Eine Dosiserhöhung von Probenecid oder Sulfipyrazon kann erforderlich sein. Die gleichzeitige Verabreichung eines Thiazids kann die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

##### **Amantadin**

Thiazide können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.

##### **Zytotoxische Arzneimittel (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat)**

Thiazide können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Arzneimitteln herabsetzen und deren myelosuppressive Wirkung verstärken.

##### **Salicylate**

Bei hohen Dosierungen von Salicylaten kann Hydrochlorothiazid die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärken.

##### **Methyldopa**

Es liegen vereinzelte Berichte über das Auftreten einer hämolytischen Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa vor.

##### **Cyclosporin**

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

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

##### Schwangerschaft

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

##### **Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIAs)**

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIAs), wie Candesartancilexetil, wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIAs 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 Schwangerschaftstri-

mestern vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch 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 auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

**Amlodipin**

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden. In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

**Hydrochlorothiazid**

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

makologischen 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.

**Stillzeit**

Caramlo HCT APONTIS wird während der Stillzeit nicht empfohlen und alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiaziddiuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen.

Amlodipin geht ebenfalls beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat.

Es ist nicht bekannt, ob Candesartancilexetil in die Muttermilch übergeht.

**Fertilität**

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

In Tierstudien hatte Hydrochlorothiazid keinen Einfluss auf die Fertilität oder Fruchtbarkeit (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Amlodipin kann geringe oder mäßig ausgeprägte Einflüsse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten, die Caramlo HCT APONTIS einnehmen, an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Vorsicht ist hier angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.

**4.8 Nebenwirkungen**

Den Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit den Einzelwirkstoffen aufgetreten sind, werden folgende Häufigkeitskategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

**Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

Fälle von Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt wurden nach Verwendung von Thiaziden und Thiazid-ähnlichen Diuretika berichtet.

**Laborwerte**

Mit Candesartan wurde, wie bei anderen Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ein geringfügiges Absinken des Hämoglobins beobachtet. Bei Patienten, die Candesartan erhalten, ist üblicherweise keine routinemäßige Überwachung der Laborwerte erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird jedoch eine regelmäßige Überwachung der Serumkalium- und Serumkreatinin-Spiegel empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit*		
		Candesartancilexetil	Amlodipin	Hydrochlorothiazid
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)			Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Atemwegsinfektion	Häufig		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Sehr selten		
	Agranulozytose	Sehr selten		Sehr selten
	Leukopenie	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten
	Thrombozytopenie		Sehr selten	Selten
	Aplastische Anämie			Nicht bekannt
	Knochenmarkdepression			Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Hämolytische Anämie			Sehr selten
	Allergische Reaktionen		Sehr selten	
	Überempfindlichkeitsreaktionen			Sehr selten

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit*		
		Candesartan-cilexetil	Amlodipin	Hydrochlorothiazid
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkaliämie	Sehr selten		
	Hyponatriämie	Sehr selten		Gelegentlich
	Hyperglykämie		Sehr selten	Häufig
	Hypokaliämie, Hyperurikämie, Erhöhung der Serumlipide (besonders bei hochdosierter Behandlung)			Häufig
	Hypomagnesiämie, Hyperkalzämie, Hypochlorämische Alkalose, Hypophosphatämie			Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Depression		Gelegentlich	Selten
	Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Schlaflosigkeit		Gelegentlich	
	Verwirrung		Selten	
	Schlafstörungen			Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schläfrigkeit		Häufig	
	Schwindel	Häufig	Häufig	Selten
	Drehschwindel	Häufig		
	Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung)	Häufig	Häufig	Häufig
	Tremor, Geschmacksstörungen, Synkope, Hypästhesien		Gelegentlich	
	Erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie		Sehr selten	
	Extrapyramidale Erkrankung		Nicht bekannt	
	Parästhesien		Gelegentlich	Selten
Augenerkrankungen	Sehstörungen		Häufig	Selten
	Aderhauterguss, akute Myopie, akutes Winkelverschlussglaukom			Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus		Gelegentlich	
Herzerkrankungen	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern)		Gelegentlich	Selten
	Palpitationen		Häufig	
	Myokardinfarkt		Sehr selten	
Gefäßerkrankungen	Hautrötung mit Wärmegefühl		Häufig	
	Hypotone Kreislaufreaktionen		Gelegentlich	
	Vaskulitis		Sehr selten	
	Orthostatische Hypotonie			Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Sehr selten	Gelegentlich	
	Rhinitis		Gelegentlich	
	Dyspnoe		Häufig	
	Atemnotsyndrom (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)			Selten
	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)			Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Sehr selten	Häufig	Häufig
	Bauchschmerzen, Dyspepsie		Häufig	
	Appetitverlust			Gelegentlich
	Magen-Darm-Beschwerden			Selten
	Verstopfung			Gelegentlich
	Veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)		Häufig	
	Diarrhö	Nicht bekannt	Häufig	Gelegentlich
	Erbrechen		Gelegentlich	Gelegentlich
	Mundtrockenheit		Gelegentlich	
	Pankreatitis		Sehr selten	Selten
	Gastritis, Gingivahyperplasie		Sehr selten	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit*		
		Candesartancilexetil	Amlodipin	Hydrochlorothiazid
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Leberenzymwerte	Sehr selten	Sehr selten*	
	Leberfunktionsstörungen	Sehr selten		
	Hepatitis	Sehr selten	Sehr selten	
	Ikterus, Gelbsucht (intrahepatische cholestatische Gelbsucht)		Sehr selten	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Angioödem	Sehr selten	Sehr selten	
	Ausschlag, Urtikaria	Sehr selten	Gelegentlich	Häufig
	Pruritus	Sehr selten	Gelegentlich	
	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Exanthem		Gelegentlich	
	Exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem		Sehr selten	
	Erythema multiforme		Sehr selten	Nicht bekannt
	Lichtempfindlichkeit		Sehr selten	Gelegentlich
	Toxische epidermale Nekrolyse		Nicht bekannt	Sehr selten
	Nekrotisierende Vaskulitis			Selten
	Kutaner Lupus erythematodes, lupoide Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes			Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie	Sehr selten	Gelegentlich	
	Knöchelschwellungen		Häufig	
	Muskelkrämpfe		Häufig	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Einschränkung der Nierenfunktion, einschließlich Nierenversagen bei anfälligen Patienten	Sehr selten		Selten
	Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz		Gelegentlich	
	Akute Niereninsuffizienz			Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Impotenz		Gelegentlich	Selten
	Gynäkomastie		Gelegentlich	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme		Sehr häufig	
	Müdigkeit, Schwächegefühl		Häufig	
	Asthenie		Häufig	Nicht bekannt
	Thoraxschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein		Gelegentlich	
Untersuchungen	Gewicht erhöht, Gewicht erniedrigt		Gelegentlich	

\* meistens im Zusammenhang mit Cholestase

**Nicht-melanozytärer Hautkrebs**

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

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

**4.9 Überdosierung**

**Symptome**

Aufgrund pharmakologischer Überlegungen ist es wahrscheinlich, dass eine Überdosie-

rung von Candesartancilexetil 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.

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung von Amlodipin zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion wurden berichtet. Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24–48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebungsmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblu-

tung und der Herzleistung können Auslöser sein.

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

**Maßnahmen**

Bei Überdosierung mit Caramlo HCT APONTIS sollte die Behandlung symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung hängt von der Zeit seit der Einnahme und der Schwere der Symptome ab. Wenn die Einnahme kürzlich erfolgt ist, kann eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird.



Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis von Caramlo HCT APONTIS bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung. Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.

Serumelektrolyte und Kreatinin sollten regelmäßig überwacht werden. Wenn eine Hypotonie auftritt, sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und umgehend ein Salz- und Volumenersatzmittel gegeben werden.

Candesartan kann durch Hämodialyse nicht entfernt werden. Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht erfolgversprechend. Es ist nicht bekannt, in welchem Maße Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernt wird.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), andere Kombinationen, ATC-Code: C09DX06

Caramlo HCT APONTIS ist eine Kombination aus einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Candesartancilexetil, einem Calciumkanalblocker, Amlodipinbesilat und einem Thiaziddiuretikum, Hydrochlorothiazid. Die Kombination dieser Substanzen hat eine additive blutdrucksenkende Wirkung und senkt den Blutdruck stärker als jede Komponente allein.

#### Wirkmechanismus

Candesartancilexetil ist ein Prodrug, das für die orale Anwendung geeignet ist. Während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt wird es durch Esterhydrolyse rasch in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt. Candesartan ist ein selektiver Angiotensin-II-Rezeptor-(Typ AT<sub>1</sub>)-Antagonist.

Angiotensin II ist das primäre vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt eine Rolle in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks. Die Wirkungen von Angiotensin II umfassen Vasokonstriktion, die Stimulation der Synthese und Freisetzung von Aldosteron, Herzstimulation und renale Reabsorption von Natrium.

Candesartan blockiert die vasokonstriktori-schen und Aldosteron-sezernierenden Wirkungen von Angiotensin II, indem es seine Bindung an den AT<sub>1</sub>-Rezeptor in Geweben, einschließlich der glatten Gefäßmuskulatur und der Nebenniere, blockiert. Die Wirkung von Candesartan ist unabhängig von der Quelle oder dem Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus der Angiotensin-II (AT<sub>1</sub>)-Rezeptoren durch Candesartan führt zu einem Anstieg der Plasma-Renin-Spiegel und der Angiotensin I und Angiotensin II Konzentrationen sowie zu

einer gewissen Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentrationen.

Die Amlodipin Komponente ist ein Calciumantagonist, die den transmembranen Einstrom von Calciumionen durch die potentialabhängigen L-Typ-Kanäle in das Herz und die glatte Muskulatur hemmt. Amlodipin ist relativ gefäßselektiv, mit einer größeren Wirkung auf glatte Gefäßmuskulzellen als auf Herzmuskulzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einer direkten relaxierenden Wirkung auf die arterielle glatte Muskulatur, die zu einer Senkung des peripheren Widerstands und damit des Blutdrucks führt.

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum. Der Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung von Thiaziddiuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiazide beeinflussen die renalen tubulären Mechanismen der Elektrolytreabsorption und erhöhen direkt die Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa äquivalenten Mengen. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid reduziert das Plasmavolumen, erhöht die Plasma-Renin-Aktivität und erhöht die Aldosteronsekretion, was zu einem Anstieg des Kalium- und Bicarbonatverlusts im Urin und einem Abfall des Serumkaliums führt. Die Renin-Aldosteron-Verbindung wird durch Angiotensin II vermittelt. Daher neigt die gleichzeitige Verabreichung eines Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten dazu, den mit Thiaziddiuretika verbundenen Kaliumverlust umzukehren.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Candesartan hemmt nicht das ACE, welches das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt und Bradykinin abbaut. Es hat keine Wirkung auf ACE und keine Potenzierung von Bradykinin oder Substanz P. In kontrollierten klinischen Vergleichsstudien mit Candesartan und ACE-Hemmern war die Inzidenz von Husten bei den Patienten, die Candesartancilexetil erhielten, geringer. Weder bindet Candesartan an noch blockiert es andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, die bekannterweise für die kardiovaskuläre Regulation bedeutend sind. Der Antagonismus des Angiotensin-II-(AT<sub>1</sub>)-Rezeptors führt zu einem dosisabhängigen Anstieg der Plasma-Renin-Spiegel, Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel und zu einer Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentration. Candesartan und Hydrochlorothiazid haben additive blutdrucksenkende Wirkungen.

Bei Bluthochdruckpatienten, bewirkt Amlodipin eine dosisabhängige, langanhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks. Es gab keine Hinweise auf Hypotonie bei der ersten Dosis, Tachyphylaxie während der Langzeitbehandlung oder Rebound-Hypertonie nach abruptem Absetzen der Therapie. Nach Verabreichung therapeutischer Dosen an Patienten mit Bluthochdruck führt Amlodipin zu einer wirksamen Senkung des Blutdrucks in Rückenlage, Sitzen und Stehen. Die chronische Anwendung von Amlodipin ist nicht mit signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz oder der Plasma-Katecholaminspiegel verbunden. Bei Bluthochdruckpatienten mit normaler Nierenfunktion verringern therapeutische Dosen von Amlodipin den renalen Gefäßwiderstand und erhöhen die

glomeruläre Filtrationsrate und den effektiven renalen Plasmafluss, ohne die Filtrationsfraktion oder Proteinurie zu verändern.

In hämodynamischen Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz und in klinischen Studien auf der Grundlage von Belastungstests bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II–IV wurde festgestellt, dass Amlodipin keine klinische Verschlechterung verursacht, gemessen an der Belastungstoleranz, der linksventrikulären Ejektionsfraktion und den klinischen Anzeichen und Symptomen.

Hydrochlorothiazid hemmt die aktive Rückresorption von Natrium, hauptsächlich in den distalen Nierentubuli, und fördert die Ausscheidung von Natrium, Chlorid und Wasser. Die renale Ausscheidung von Kalium und Magnesium steigt dosisabhängig an, während Calcium stärker resorbiert wird. Hydrochlorothiazid verringert das Plasmavolumen und die extrazelluläre Flüssigkeit und senkt das Herzzeitvolumen und den Blutdruck. Während einer Langzeittherapie trägt ein reduzierter peripherer Widerstand zur Blutdrucksenkung bei.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Candesartancilexetil Hypertonie

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

Nach Gabe einer Einmaldosis von Candesartancilexetil setzt die antihypertensive Wirkung in der Regel innerhalb von 2 Stunden ein. Bei kontinuierlicher Therapie wird bei jeder Dosierung die antihypertensive Wirkung normalerweise innerhalb von vier Wochen erreicht und bleibt bei einer Langzeittherapie erhalten. Gemäß einer Meta-Analyse war der durchschnittliche zusätzliche Effekt einer Dosiserhöhung von 16 mg auf 32 mg einmal täglich gering. Unter Berücksichtigung der interindividuellen Schwankung kann bei einigen Patienten eine überdurchschnittliche Wirkung erwartet werden. Candesartancilexetil einmal täglich bewirkt eine effektive und gleichmäßige Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit geringem Unterschied zwischen den maximalen und minimalen Effekten während des Dosierungsintervalls. Die antihypertensive Wirkung und die Verträglichkeit von Candesartan und Losartan wurden in zwei randomisierten Doppelblindstudien mit insgesamt 1268 Patienten mit leichter bis mäßiger Hypertonie verglichen. Die minimale Absenkung des Blutdrucks (systolisch/diastolisch) betrug 13,1/10,5 mmHg unter Candesartancilexetil 32 mg einmal täglich und 10,0/8,7 mmHg unter Losartan-Kalium 100 mg einmal täglich (Unterschied der Blutdrucksenkung 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ). Wenn Candesartancilexetil zusammen mit Hydrochlorothiazid angewendet wird, ist die Senkung des Blutdrucks additiv. Eine verstärkte antihypertensive Wirkung wird eben-



falls beobachtet, wenn Candesartancilexetil mit Amlodipin oder Felodipin kombiniert wird. Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System blockieren, haben eine weniger ausgeprägte antihypertensive Wirkung bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe (üblicherweise eine Population mit niedrigen Reninspiegeln) als bei Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe. Dies ist ebenso für Candesartan der Fall. In einer offenen klinischen Studie mit 5156 Patienten mit diastolischer Hypertonie war die Blutdrucksenkung während der Therapie mit Candesartan bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe signifikant geringer als bei Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

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

Die Effekte von Candesartancilexetil 8–16 mg (durchschnittliche Dosis 12 mg) einmal täglich auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden in einer randomisierten klinischen Studie mit 4937 älteren Patienten (70–89 Jahre alt; 21 % 80 Jahre oder älter) mit leichter bis mäßiger Hypertonie über einen Zeitraum von durchschnittlich 3,7 Jahren beobachtet (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Die Patienten erhielten Candesartancilexetil oder Placebo und zusätzlich nach Bedarf eine andere antihypertensive Behandlung. Der Blutdruck war in der Candesartan-Gruppe von 166/90 auf 145/80 mmHg und in der Kontrollgruppe von 167/90 auf 149/82 mmHg reduziert. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede im primären Endpunkt, schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Schlaganfall und nicht tödlicher Myokardinfarkt). In der Candesartan-Gruppe gab es 26,7 Er-

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

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

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht. Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Typ-2-Diabetes mellitus mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

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

sondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

**Klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Amlodipin**

**Anwendung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit**

In einer unabhängigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multizenterstudie mit 1.997 Patienten (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – CAMELOT) wurde die Wirkung von Amlodipin auf die Verhinderung klinischer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit überprüft. Über 2 Jahre wurden von diesen Patienten 663 mit 5 bis 10 mg Amlodipin behandelt, 673 Patienten wurden mit 10 bis 20 mg Enalapril behandelt und 655 Patienten erhielten Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Statinen, Betablockern, Diuretika oder Aspirin. Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen, dass es bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit unter der Behandlung mit Amlodipin zu weniger Krankenhauseinweisungen wegen Angina pectoris und Revaskularisierungsmaßnahmen kommt.

Siehe Tabelle 1

**Klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Hydrochlorothiazid**

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCT und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCT-Dosierung ( $\geq 50 000$  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 HCT: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stich-

**Tabelle 1. Häufigkeit signifikanter klinischer Ergebnisse in CAMELOT**

Ergebnisse	Kardiovaskuläre Ereignisse Anzahl (%)			Amlodipin vs. Placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt					
Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
<u>Einzelne Ereignisse</u>					
Revaskularisation der Koronararterien	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Krankenhauseinweisungen wegen Angina pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Apoplex oder transiente ischämische Attacke	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
Kardiovaskulärer Tod	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Herzstillstand mit Wiederbelebung	0	4 (0,6)	1 (0,1)	n. a.	0,04
Neu aufgetretene periphere Gefäßkrankheit	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24

probenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7–2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25 000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100 000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### **Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Candesartan + Amlodipin + Hydrochlorothiazid**

Eine multizentrische Studie untersuchte die Wirksamkeit von Candesartancilexetil allein, in Kombination mit Amlodipin oder in Kombination mit Amlodipin und Hydrochlorothiazid bei der Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer essentieller Hypertonie. Nach einer 2-wöchigen, einfach verblindeten Placebo-Run-in-Phase traten die Patienten in eine 12-wöchige, unverblindete Dosistitrationphase ein. Die Candesartancilexetil-Dosis wurde von 8 auf 16 mg einmal täglich erhöht, Amlodipin (5 mg einmal täglich), Hydrochlorothiazid (25 mg einmal täglich) und zusätzliche Medikamente wurden bei Bedarf ebenfalls nacheinander hinzugefügt. Die Patienten nahmen dann an einer abschließenden 4-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Parallelgruppen-Entzugsphase mit Candesartan allein teil. Insgesamt wurden 216 Patienten eingeschlossen. Nach einer zweiwöchigen Run-in-Phase mit Placebo-Tabletten betrug der mittlere Blutdruck (BD) im Sitzen 175/108 mmHg. Am Ende der 12-wöchigen Dosistitration-/Erhaltungsperiode fiel der mittlere Blutdruck im Sitzen auf 141/88 mmHg; insgesamt wurden 29 Patienten mit Candesartancilexetil (16 mg) plus Amlodipin (5 mg) und Hydrochlorothiazid (25 mg) behandelt. Bei 67 Patienten, die randomisiert Placebo erhielten und bei denen Candesartan abgesetzt wurde, gab es einen hochsignifikanten Anstieg des mittleren systolischen/diastolischen Blutdrucks (13/6 mmHg) im Vergleich zu den Patienten, die weiterhin Candesartan erhielten (ANCOVA,  $P < 0,0001$ ). Es wurde festgestellt, dass Candesartancilexetil ein wirksames blutdrucksenkendes Medikament ist, wenn es allein oder in Kombination mit Amlodipin oder Amlodipin plus Hydrochlorothiazid bei der Behandlung von mittelschwerer bis schwerer essentieller Hypertonie verwendet wird. Das Medikament wurde während der gesamten klinischen Studie gut vertragen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Caramlo HCT APONTIS eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Candesartancilexetil

#### **Resorption und Verteilung:**

Nach oraler Gabe wird Candesartancilexetil in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Candesartan beträgt nach einer oralen

Candesartancilexetil-Lösung etwa 40 %. Die relative Bioverfügbarkeit der Tabletten-Formulierung von Candesartancilexetil verglichen mit der gleichen oralen Lösung beträgt ca. 34 % mit sehr geringer Variabilität. Die mittlere Serumhöchstkonzentration ( $C_{max}$ ) wird 3–4 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht. Die Candesartan-Serumkonzentrationen steigen innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereichs mit steigenden Dosen linear an. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Candesartan wurden nicht beobachtet. Die Fläche unter der Serumkonzentration/Zeit-Kurve (AUC) von Candesartan wird durch Nahrung nicht signifikant beeinflusst. Candesartan wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (mehr als 99 %). Das apparente Verteilungsvolumen von Candesartan beträgt 0,1 l/kg.

#### **Biotransformation und Elimination**

Candesartan wird hauptsächlich unverändert über Urin und Galle und nur in einem geringfügigen Umfang durch den Leber-Metabolismus (CYP2C9) ausgeschieden. Vorhandene Interaktionsstudien zeigen keine Wirkungen auf CYP2C9 und CYP3A4. Basierend auf *in-vitro*-Daten, würden *in-vivo* keine Wechselwirkungen mit Arzneimitteln erwartet werden, deren Metabolismus von den Cytochrom-P450-Isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4 abhängig ist. Die terminale Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Candesartan beträgt ca. 9 Stunden. Nach Mehrfachgabe kommt es nicht zu einer Akkumulation. Die Halbwertszeit von Candesartan bleibt unverändert nach Verabreichung von Candesartancilexetil in Kombination mit Hydrochlorothiazid (ungefähr 9 Stunden). Nach wiederholter Gabe der Kombination kommt es, verglichen mit der Monotherapie, zu keiner zusätzlichen Akkumulation von Candesartan. Die Gesamtplasma-Clearance von Candesartan beträgt ca. 0,37 ml/min/kg mit einer renalen Clearance von etwa 0,19 ml/min/kg. Die renale Ausscheidung von Candesartan erfolgt sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch aktive tubuläre Sekretion. Nach einer oralen Dosis von  $^{14}C$ -markiertem Candesartancilexetil werden ungefähr 26 % der Dosis als Candesartan und 7 % als inaktiver Metabolit mit dem Urin ausgeschieden, während ungefähr 56 % der Dosis als Candesartan und 10 % als inaktiver Metabolit in den Fäzes wiedergefunden werden.

### Amlodipin

#### **Resorption und Verteilung:**

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

#### **Metabolisierung und Elimination:**

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

der Substanz unverändert sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

### Hydrochlorothiazid

#### **Resorption und Verteilung:**

Nach oraler Gabe von Hydrochlorothiazid in Kombination mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration von Hydrochlorothiazid 2 bis 5 Stunden nach der Einnahme. Hydrochlorothiazid ist zu 64 % im Plasma proteingebunden und sein relatives Verteilungsvolumen beträgt 0,5–1,1 l/kg.

#### **Metabolisierung und Elimination:**

Hydrochlorothiazid wird beim Menschen nicht metabolisiert und fast vollständig als unveränderter Wirkstoff im Urin ausgeschieden. Etwa 60 % der oralen Dosis werden als unveränderter Wirkstoff innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden. Die renale Clearance beträgt etwa 250–300 ml/min. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Hydrochlorothiazid beträgt 10–15 Stunden.

### Kombination von Candesartancilexetil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid

In einer pharmakokinetischen Einzeldosis-Wechselwirkungsstudie unter Nüchternzustand-Bedingungen wurden keine relevanten pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Candesartancilexetil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid beobachtet.

### **Pharmakokinetik in speziellen Populationen**

#### **Pädiatrische Population:**

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Caramlo HCT APONTIS eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt.

#### **Ältere Patienten**

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

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

#### **Nierenfunktionsstörung**

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

Candesartan war bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ungefähr verdoppelt. Die Pharmakokinetik bei Dialysepatienten war ähnlich der von Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion. Amlodipin wird weitgehend zu inaktiven Metaboliten metabolisiert. Zehn Prozent der Substanz werden unverändert im Urin ausgeschieden. Änderungen der Amlodipin-Plasmakonzentration korrelieren nicht mit dem Grad der Nierenfunktionsstörung. Bei diesen Patienten kann Amlodipin in der normalen Dosierung verabreicht werden. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Die Halbwertszeit von Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verlängert.

#### Leberfunktionsstörung

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

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60 % erhöhten AUC führt. Eine Leberfunktionsstörung hat keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Candesartan/ Amlodipin/ Hydrochlorothiazid

Mit der Dreierkombination Candesartan/ Amlodipin/ Hydrochlorothiazid wurden keine präklinischen Studien durchgeführt. Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und Genotoxizität mit der Kombination Candesartan/ Hydrochlorothiazid zeigte keine neuen Toxizitäten im Vergleich zu denen, die für jede Komponente separat bekannt sind. Der Zusatz von Hydrochlorothiazid potenzierte die Nephrotoxizität von Candesartan. Es hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis von Studien zur fötalen Entwicklung bei Ratten, Mäusen oder Kaninchen.

#### Candesartan

##### Systemische oder Zielorgan-Toxizität

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

der juxtaglomerulären Zellen. Man nimmt an, dass diese Veränderungen durch die pharmakologische Aktivität von Candesartan verursacht werden. Für therapeutische Dosen von Candesartan beim Menschen scheint die Hyperplasie/Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen keinerlei Bedeutung zu haben.

#### Reproduktionstoxikologie

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

#### Kanzerogenität, Mutagenität

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

#### Amlodipin

##### Reproduktionstoxizität

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

##### Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertolizellen gefunden.

##### Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten. Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomenniveau.

\* ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

#### Hydrochlorothiazid

Studien mit Hydrochlorothiazid haben in einigen experimentellen Modellen mehrdeutige Hinweise für eine genotoxische oder karzinogene Wirkung gezeigt.

Hydrochlorothiazid war nicht teratogen und hatte keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit, die Empfängnis oder die embryonale/fötale Entwicklung. Eine verringerte Gewichtszunahme bei säugenden Rattennachkommen

wurde auf die hohe Dosis zurückgeführt (15-fache Dosis beim Menschen) und die harntreibende Wirkung von Hydrochlorothiazid, mit daraus resultierender Auswirkung auf die Milchproduktion (siehe Abschnitt 4.6).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kapselfüllung

Lactose-Monohydrat  
Maisstärke  
Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.)  
Carmellose-Calcium  
Macrogol 8000  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

#### Kapselhülle

##### Kapselunterteil

Titandioxid (E 171)  
Gelatine

##### Kapseloberteil

Gelborange S (E 110)  
Titandioxid (E 171)  
Gelatine  
Azorubin (E 122) (nur bei Caramlo HCT APONTIS 16 mg/10 mg/12,5 mg)

#### Drucktinte

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PA-Aluminium-PVC (Laminat)/Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 28, 30, 60, 90 und 100 Hartkapseln in Faltschachteln verpackt.

Er werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG  
Alfred-Nobel-Straße 10  
40789 Monheim  
Telefon: 02173/8955-4949  
Telefax: 02173/8955-4941

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Caramlo HCT APONTIS 16 mg/5 mg/12,5 mg Hartkapseln: 7009407.00.00



# Caramlo® HCT APONTIS® Hartkapseln



Caramlo HCT APONTIS 16 mg/10 mg/  
12,5 mg Hartkapseln: 7009408.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14. November 2023

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2023

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt