

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Blopress 16 mg

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 16 mg Candesartancilexetil

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten

Blopress 16 mg sind runde, rosa gefärbte Tabletten mit einer flachen Seite mit einer Bruchkerbe und einer konvexen Seite mit der Gravur 16.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Eine empfohlene Anfangsdosis von Blopress ist 4 mg einmal täglich. Die übliche Erhaltungsdosis ist 8 mg, und die Höchstdosis ist 16 mg einmal täglich. Eine Dosisanpassung sollte in Abhängigkeit von der erreichten blutdrucksenkenden Wirkung erfolgen.

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

Anwendung

Blopress wird einmal täglich, mit oder ohne Mahlzeit, eingenommen.

Anwendung bei älteren Patienten

Die Anfangsdosis bei älteren Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion ist 4 mg. Bei Nieren- oder Leberschädigung wird eine Anfangsdosis von 2 mg empfohlen.

Eine Dosisanpassung sollte in Abhängigkeit von der erreichten blutdrucksenkenden Wirkung erfolgen.

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßig bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Anfangsdosis von 2 mg einmal täglich empfohlen. Eine Dosisanpassung sollte in Abhängigkeit von der erreichten blutdrucksenkenden Wirkung erfolgen.

Bei Patienten mit sehr schwerer Nierenfunktionsstörung oder mit Nierenfunktionsstörung im Endstadium ($Cl_{\text{Kreatinin}} < 15 \text{ ml/min}$) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor; Blopress wird bei diesen Patienten daher nicht empfohlen.

Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Anfangsdosis von 2 mg einmal täglich empfohlen. Eine Dosisanpassung sollte in Abhängigkeit von der erreichten blutdrucksenkenden Wirkung erfolgen.

Erfahrungen in der Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberschädigung liegen nicht vor.

Begleitbehandlung

Unter zusätzlicher Gabe eines Thiazid-Diuretikums, z. B. Hydrochlorothiazid, zu Blopress hat sich eine additive antihypertensive Wirkung gezeigt.

Anwendung bei Kindern

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Blopress wurde bei Kindern nicht untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil von Blopress
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit)
- schwere Leberschädigung und/oder Cholestase

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Niereninsuffizienz***

Wenn Blopress bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine Kontrolle der Serum-Kalium- und Kreatinin-Spiegel in periodischen Abständen empfohlen. Bei Patienten mit sehr schwerer Nierenfunktionsstörung bzw. mit Nierenfunktionsstörung im Endstadium ($Cl_{\text{Kreatinin}} < 15 \text{ ml/min}$) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Nierenarterienstenose

Andere, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussende Substanzen, wie z. B. Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, können bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose bzw. Arterienstenose einer Einzelniere zu einem Anstieg der Serum-Harnstoff- und der Serum-Kreatinin-Konzentration führen. Ein ähnlicher Effekt kann unter Angiotensin II-Antagonisten nicht ausgeschlossen werden.

Nierentransplantation

Für die Anwendung von Blopress bei Patienten, bei denen vor kurzem eine Nierentransplantation vorgenommen wurde, liegen keine Erfahrungen vor.

Intravaskulärer Volumenmangel

Bei Patienten mit intravaskulärem Volumenmangel (z. B. unter Behandlung mit hochdosierten Diuretika) kann eine symptomatische Hypotonie auftreten, wie dies auch für andere das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussende Substanzen beschrieben wird. Vor Beginn der Verabreichung von Blopress sollte daher ein Volumenmangel ausgeglichen werden.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen Vasodilatoren ist besondere Vorsicht angezeigt bei Patienten, die unter hämodynamisch relevanten 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 Verwendung von Blopress nicht empfohlen.

Hyperkaliämie

Aufgrund der Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, kann es zu einer Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels kommen, wenn gleichzeitig kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Elektrolytpräparate oder andere Arzneimittel, die die Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), verwendet werden.

Allgemeines

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion überwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (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 Angiotensin-II-Antagonisten nicht ausgeschlossen werden. Wie bei jedem blutdrucksenkenden Mittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer zerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder einem Schlaganfall führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln festgestellt. In klinischen Pharmakokinetikstudien wurden folgende Substanzen auf Wechselwirkungen geprüft:

Hydrochlorothiazid, Warfarin, Digoxin, orale Kontrazeptiva (z. B. Ethinylestradiol/Levonorgestrel), Glibenclamid und Nifedipin.

Candesartan wird nur in geringem Maße über den Leberstoffwechsel eliminiert (CYP2C9).

Vorhandene Interaktionsstudien geben keine Hinweise auf Wirkungen auf CYP2C9 und CYP3A4, aber die Wirkung auf andere P-450-Isoenzyme ist derzeit unbekannt.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Blopress kann durch andere Antihypertensiva verstärkt werden.

Aufgrund der Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, kann es zu einer Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels kommen, wenn gleichzeitig kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Elektrolytpräparate oder andere Arzneimittel, die die Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), verwendet werden.

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 Angiotensin-II-Antagonisten auftreten. Bei gleichzeitiger Anwendung wird daher eine sorgfältige Kontrolle der Serum-Lithiumspiegel empfohlen.

Wie bei anderen Antihypertensiva kann die blutdrucksenkende Wirkung von Candesartan durch nicht-steroidale Antiphlogistika, wie z.B. Indometacin, abgeschwächt werden.

Die Bioverfügbarkeit von Candesartan wird durch Mahlzeiten nicht beeinflusst.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung in der Schwangerschaft

Es liegen nur wenige Daten über die Anwendung von Blopress bei Schwangeren vor. Diese Daten sind nicht ausreichend, um Schlußfolgerungen über die möglichen Risiken für den Feten bei Anwendung während des ersten Schwangerschaftstrimenons zu ziehen.

Beim Menschen beginnt die fetale Nierendurchblutung, die von der Entwicklung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt, im zweiten Trimenon. Das Risiko für den Feten steigt daher, wenn Blopress im zweiten oder dritten Schwangerschaftstrimenon angewendet wird.

Arzneistoffe mit direkter Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System können in der Schwangerschaft bei Anwendung während des 2. und 3. Trimenons foetale und neonatale Schädigungen (Hypotonie, Nierenfunktionsstörungen, Oligurie und/oder Anurie, Oligohydramnie, Schädelhypoplasie, intrauterine Wachstumshemmungen) und Todesfälle verursachen. Es wurde auch über Fälle von Lungenhypoplasie, Gesichtsanomalien und Gliedmaßenkontrakturen berichtet.

Tierexperimentelle Studien mit Candesartancilexetil haben ferner gezeigt, daß in der späten Fetal- und in der Neonatalzeit Nierenschädigungen auftreten können. Der Mechanismus beruht vermutlich auf den pharmakologischen Wirkungen am Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

Aufgrund dieser Erkenntnisse darf Blopress nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden. Wenn im Verlauf der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, muß Blopress abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Anwendung in der Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Candesartan beim Menschen in die Muttermilch sezerniert wird. Es wird jedoch in die Milch laktierender Ratten abgegeben. Wegen der möglichen unerwünschten Wirkungen beim Säugling darf Blopress während der Stillzeit nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Die Wirkung von Blopress auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, ist nicht untersucht worden. Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es aber unwahrscheinlich, daß Blopress

diese Fähigkeiten beeinflusst. Beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, daß gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit während einer Behandlung der Hypertonie auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die in kontrollierten klinischen Studien beobachteten unerwünschten Ereignisse waren leicht und vorübergehend und mit Placebo vergleichbar. Die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse zeigte keinen Zusammenhang mit der verabreichten Dosis oder dem Lebensalter. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse kamen unter Candesartancilexetil (2,4 %) ungefähr gleich häufig vor wie unter der Behandlung mit Placebo (2,6 %).

In der folgenden Tabelle sind die klinisch unerwünschten Ereignisse zusammengestellt, die ungeachtet eines kausalen Zusammenhangs in einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ unter Blopress in doppelblinden placebokontrollierten Studien auftraten:

	Candesartancilexetil (n=1388) %	Placebo (n=573) %
Kopfschmerzen	10.4	10.3
Infektionen der oberen Atemwege	5.1	3.8
Rückenschmerzen	3.2	0.9
Schwindel	2.5	2.3
Übelkeit	1.9	1.3
Husten	1.6	1.1
grippeähnliche Symptome	1.5	0.8
Müdigkeit	1.5	1.6
Bauchschmerzen	1.5	1.3
Durchfall	1.5	1.9
Rachenschleimhautentzündung	1.1	0.4
periphere Ödeme	1.0	0.7
Erbrechen	1.0	1.2
Bronchitis	1.0	2.2
Schnupfen	1.0	0.4

Nach breiter Markteinführung wurde sehr selten über folgende Nebenwirkungen berichtet:

Verdauungssystem:

Übelkeit

Leber-/Gallesystem:

Erhöhte Leberenzymwerte, Leberfunktionsstörungen oder Hepatitis

Muskel-/Skelettsystem und Bindegewebe:

Arthralgie, Myalgie

Haut:

Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus

Zentralnervensystem:

Schwindel, Kopfschmerzen

Andere unter Candesartancilexetil beobachtete Nebenwirkungen beinhalten sehr seltene Fälle von Neutropenie, Leukopenie und Agranulozytose.

Laborwerte

In der Regel hat Blopress keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Routine-Laborparameter. Erhöhungen der S-ALAT (S-GPT) wurden als unerwünschte Ereignisse unter Blopress etwas häufiger berichtet als unter Placebo (1,3 % vs. 0,5 %). Bei Patienten unter Behandlung mit Blopress sind gewöhnlich keine routinemäßigen Kontrollen der Laborwerte erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird jedoch eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalium- und Kreatinin-Spiegel empfohlen.

4.9 Überdosierung**Symptome**

Aufgrund pharmakologischer Überlegungen ist zu erwarten, daß eine Überdosierung von Blopress sich hauptsächlich als symptomatische Hypotonie und als Schwindel manifestiert. In Fallberichten zu Überdosen von bis zu 672 mg Candesartancilexetil erholten sich die 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 hochgelagert werden. Falls dies nicht ausreicht, sollte durch Infusion, z. B. von physiologischer Kochsalzlösung, das Plasmavolumen vergrößert werden. Sollten die genannten Maßnahmen nicht ausreichen, können Sympathomimetika verabreicht werden.

Candesartan läßt sich durch Hämodialyse wahrscheinlich nicht aus dem Körper entfernen.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakologisch-therapeutische Gruppe:

Angiotensin-II-Antagonist,

ATC-Code: CO9C A

Angiotensin II ist das primäre vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt eine Rolle in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen. Es hat darüber hinaus Bedeutung in der Pathogenese der 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 (AT₁) vermittelt.

Blopress ist ein Prodrug, das oral verabreicht werden kann. Während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt wird es durch Esterhydrolyse rasch in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt. Candesartan ist ein für den AT₁-Rezeptor selektiver Angiotensin-II-Antagonist, der stark 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 das ACE und keine potenzierende Wirkung auf Bradykinin oder Substanz P. In kontrollierten klinischen Vergleichsstudien mit Blopress und ACE-Hemmern kam Reizhusten bei den Patienten, die Blopress 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 AT₁-Rezeptors führt zu einem dosisabhängigen Anstieg der Plasma-Renin-, Angiotensin I - und Angiotensin II-Spiegel und zu einer Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentration.

Bei Hypertonie bewirkt Blopress eine dosisabhängige, langanhaltende 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 Blopress 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. Blopress einmal täglich gegeben bewirkt eine effektive und schonende Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit geringem Unter-

schied zwischen dem maximalen und minimalen (trough) Effekt im Dosierungsintervall. Bei gleichzeitiger Gabe von Blopress und Hydrochlorothiazid ist die blutdrucksenkende Wirkung additiv.

Die gleichzeitige Gabe von Blopress und Hydrochlorothiazid oder Amlodipin wird gut vertragen. Die Wirksamkeit von Blopress wird nicht durch Alter oder Geschlecht der Patienten beeinflusst.

Blopress steigert den renalen Blutfluß. Die glomeruläre Filtrationsrate bleibt unverändert oder steigt an, während der renale Gefäßwiderstand und die Filtrationsfraktion abnehmen.

Bei Hypertonikern mit Typ-II-Diabetes hatte eine zwölfwöchige Behandlung mit 8 bis 16 mg Candesartancilexetil keine unerwünschten Wirkungen auf das Blutzucker- oder Lipidprofil.

Derzeit gibt es keine Daten zum Einfluß von Candesartancilexetil auf die Morbidität und Mortalität von Hypertonikern.

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 Candesartan wurden nicht festgestellt. Die Fläche unter der Serumkonzentration/Zeit-Kurve (AUC) von Candesartan wird durch Mahlzeiten nicht signifikant beeinflusst.

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

Metabolisierung und Ausscheidung

Candesartan wird zum größten Teil unverändert über Urin und Galle ausgeschieden; nur ein geringer Prozentsatz der Substanz wird in der Leber verstoffwechselt. Die terminale Halbwertszeit von Candesartan beträgt ca. 9 Stunden. Nach Mehrfachgabe kommt es nicht zu einer Akkumulation.

Die Gesamt-Plasmaclearance 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}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 Faeces wiedergefunden werden.

Pharmakokinetik in speziellen Populationen

Bei älteren Menschen (> 65 Jahre) sind $C_{\max}$ und AUC von Candesartan jeweils um ca. 50 % bzw. 80 % im Vergleich zu jüngeren erhöht. Das Ansprechen des Blutdrucks und die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse jedoch sind nach gleicher Dosis von Blopress bei jüngeren und älteren Patienten vergleichbar (siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

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 Nierenschädigung betrugen jeweils ca. 50 % bzw. 110 %. Die terminale Halbwertszeit von Candesartan war bei Patienten mit schwerer Nierenschädigung ungefähr verdoppelt.

Die Pharmakokinetik bei Dialyse-Patienten war mit der von Patienten mit schwerer Nierenschädigung vergleichbar.

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion wurde eine Zunahme der AUC von Candesartan um 23 % beobachtet (siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

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 Wirkungen auf die Nieren und auf das rote Blutbild.

Candesartan führte zu einem Rückgang der von den roten Blutkörperchen abhängigen Parameter

(Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Effekte auf die Nieren (wie z. B. interstitielle Nephritis, Tubulusvergrößerung, basophile Tubuli, erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Plasma-Konzentrationen) wurden durch Candesartan ausgelöst. Dies könnte ein Sekundäreffekt der blutdrucksenkenden Wirkung sein, der zu Veränderungen der Nierendurchblutung führt. 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 der späten Trächtigkeit ist eine fruchtschädigende Wirkung beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit).

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.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Carmellose-Calcium, Hydroxypropylcellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Maisstärke und Macrogol 8000 und rotes Eisen(III)oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der in den Lieferländern festgelegten Haltbarkeitsdauer.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 28 und 56 Tabletten

Anstaltspackungen

6.6 Hinweise für die Handhabung und die Entsorgung (wenn erforderlich)

Keine speziellen Hinweise.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4-6
D-83451 Piding
Tel.: 08651/704-0
Fax.: 08651/704-324

8. Zulassungsnummer

52280.02.00

9. Datum der Zulassung/Datum der Verlängerung

27.03.2002

10. Stand der Information

Mai 2002

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Für dieses Arzneimittel hat der pharmazeutische Unternehmer der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.