

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Blopress 16 mg Plus 12,5 mg

2. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge)

Eine Tablette Blopress 16 mg Plus 12,5 mg enthält

16 mg Candesartancilexetil und

12,5 mg Hydrochlorothiazid.

(Die Hilfsstoffe sind in Abschnitt 6.1 angegeben.)

3. Darreichungsform

Tablette

Blopress 16 mg Plus 12,5 mg sind blaß rosa gefärbte, ovale, flache Tabletten mit einer Bruchkerbe und der Gravur 16 | C auf beiden Seiten.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie, wenn diese durch eine Monotherapie mit Candesartancilexetil oder Hydrochlorothiazid nicht ausreichend kontrolliert wird.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Blopress 16 mg Plus 12,5 mg ist eine Tablette einmal täglich. Vor der Umstellung auf Blopress 16 mg Plus 12,5 mg sollte die Dosis von Candesartancilexetil titriert werden. Wenn klinisch angezeigt, kann ein direkter Wechsel von der Monotherapie auf Blopress 16 mg Plus 12,5 mg erwogen werden.

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

Anwendung

Blopress 16 mg Plus 12,5 mg wird einmal täglich, mit oder ohne Mahlzeit, eingenommen.

Anwendung bei älteren Patienten

Es wird empfohlen, die Dosis von Candesartancilexetil bei älteren Patienten schrittweise zu erhöhen, bevor auf Blopress 16 mg Plus 12,5 mg umgestellt wird (bei älteren Patienten wird eine Anfangsdosierung von 4 mg Candesartancilexetil empfohlen).

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Für diese Patientengruppe werden Schleifendiuretika gegenüber Thiaziden bevorzugt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird bei einer renalen Clearance von ≥ 30 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche empfohlen, die Dosis von Candesartancilexetil schrittweise zu erhöhen, bevor auf Blopress 16 mg Plus 12,5 mg umgestellt wird (bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz wird eine Anfangsdosierung von 4 mg, bei Patienten mit mittelgradiger Niereninsuffizienz wird eine Anfangsdosierung von 2 mg Candesartancilexetil empfohlen). Blopress 16 mg Plus 12,5 mg darf bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche) nicht angewendet werden.

Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz wird empfohlen, die Dosis von Candesartancilexetil schrittweise zu erhöhen, bevor auf Blopress 16 mg Plus 12,5 mg umgestellt wird (die empfohlene Anfangsdosierung bei diesen Patienten beträgt 2 mg Candesartancilexetil).

Blopress 16 mg Plus 12,5 mg darf bei Patienten mit schwerer Leberschädigung und/oder Cholestase nicht angewendet werden.

Anwendung bei Kindern

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Blopress 16 mg Plus 12,5 mg wurde bei Kindern nicht untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen von Blopress 16 mg Plus 12,5 mg, gegenüber Sulfonamidderivaten (Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamidderivat) oder gegenüber einem der Hilfsstoffe.

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit).

Schwere Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche).

Schwere Leberinsuffizienz und/oder Cholestase.

Therapieresistente Hypokaliämie und Hyperkalzämie.

Gicht.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Niereninsuffizienz/Nierentransplantation

Für diese Patientengruppe werden Schleifendiuretika gegenüber Thiaziden bevorzugt. Wenn Blopress 16 mg Plus 12,5 mg bei Patienten mit Niereninsuffizienz angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle der Kalium-, Kreatinin- und Harnsäurespiegel zu empfehlen.

Für die Anwendung von Blopress 16 mg Plus 12,5 mg bei Patienten, bei denen vor kurzem eine Nierentransplantation vorgenommen wurde, liegen keine 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.

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 Blopress 16 mg Plus 12,5 mg nicht empfohlen, bevor ein Volumen- und/oder Natriummangel ausgeglichen worden ist.

Leberinsuffizienz

Thiazide sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung mit Vorsicht eingesetzt werden, da in diesen Fällen schon geringfügige Änderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes ein hepatisches Koma auslösen können. Klinische Erfahrungen mit Blopress 16 mg Plus 12,5 mg bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nicht vor.

Aorten- und Mitralklappenstenose (obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie)

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

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im allgemeinen nicht auf eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wirken. Bei diesen Patienten wird daher die Verwendung von Blopress 16 mg Plus 12,5 mg nicht empfohlen.

Störung des Elektrolythaushaltes

Wie bei jedem Patienten unter Diuretika-Therapie sollten regelmäßig und in geeigneten Abständen die Serum-Elektrolyte bestimmt werden.

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

Thiaziddiuretika können die renale Kalziumausscheidung vermindern und zeitweilig zu leicht erhöhten Serum-Kalzium-Spiegeln führen.

Eine deutliche Hyperkalzämie kann ein Anzeichen einer latenten Überfunktion der Nebenschilddrüse sein. Thiazide sollten vor einer Funktionskontrolle der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Hydrochlorothiazid erhöht dosisabhängig die renale Kaliumausscheidung, was zu einer Hypokaliämie führen kann. Diese Wirkung von Hydrochlorothiazid scheint in Kombination mit Candesartancilexetil weniger ausgeprägt zu sein. Das Risiko einer Hypokaliämie kann bei Leberzirrhose, bei Patienten mit forcierter Diurese, bei unzureichender oraler Elektrolytaufnahme und bei gleichzeitiger Anwendung von Corticosteroiden oder adreno-corticotropem Hormon (ACTH) erhöht sein.

Aufgrund der Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, kann es zu einer Erhöhung des Serum-Kalium-Spiegels kommen, wenn gleichzeitig mit Blopress 16 mg Plus 12,5 mg kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, Elektrolytpräparate oder andere Arzneimittel verwendet werden, die die Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z.B. Heparin-Natrium).

Eine Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten kann, insbesondere bei gleichzeitig bestehender Herz- und/oder Niereninsuffizienz, zu einer Hyperkaliämie führen. Bei Blopress 16 mg Plus 12,5 mg wurde dies bisher nicht beobachtet. Es hat sich gezeigt, daß Thiazide die renale Ausscheidung von Magnesium steigern, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann.

Metabolische und endokrine Wirkungen

Die Behandlung mit einem Thiaziddiuretikum kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika, einschließlich Insulin, kann erforderlich sein. Ein latenter Diabetes mellitus kann unter Thiazidtherapie manifest werden. Erhöhungen der Cholesterin- und der Triglyceridspiegel sind mit Thiaziddiuretika in Verbindung gebracht worden; bei einer Dosis von 12,5 mg, wie sie in Blopress 16 mg Plus 12,5 mg enthalten ist, wurde diesbezüglich jedoch nur über minimale oder keine Wirkungen berichtet. Thiaziddiuretika erhöhen die Serumharnsäurekonzentration und können bei prädisponierten Patienten Gicht auslösen.

Allgemeines

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion überwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig sind (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 Herzerkrankung oder arteriosklerotischer zerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder einem Schlaganfall führen.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen von Candesartancilexetil 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.

Die Bioverfügbarkeit von Candesartan wird durch Mahlzeiten nicht beeinflusst.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Blopress 16 mg Plus 12,5 mg kann durch andere Antihypertensiva verstärkt werden.

Der Kaliumverlust unter Hydrochlorothiazidtherapie wird wahrscheinlich durch andere Arzneimittel verstärkt, die ihrerseits einen Kaliumverlust und eine Hypokaliämie verursachen können (z.B. andere Diuretika, die zu einer verstärkten Kaliumausscheidung führen, Laxantien, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin-G-Natrium, Salicylsäurederivate).

Aufgrund der Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, kann es zu einer Erhöhung des Serum-Kalium-Spiegels kommen, wenn gleichzeitig mit Blopress 16 mg Plus 12,5 mg kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, Elektrolytpräparate oder andere Arzneimittel angewendet werden, die die Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z.B. Heparin-Natrium).

Die durch Diuretika induzierte Hypokaliämie und Hypomagnesiämie prädisponieren für die potentiell kardiotoxischen Wirkungen von Digitalisglykosiden und Antiarrhythmika. Wird Blopress 16 mg Plus 12,5 mg zusammen mit derartigen Arzneimitteln angewendet, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalium-Spiegel.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und ACE-Hemmern oder Hydrochlorothiazid 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-Lithium-Spiegel empfohlen.

Die diuretische, natriuretische und antihypertensive Wirkung von Hydrochlorothiazid wird durch nicht-steroidale Antiphlogistika abgeschwächt.

Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird durch Colestipol und Cholestyramin vermindert.

Die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien (z.B. Tubocurarin) kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

Thiaziddiuretika können die Serum-Kalzium-Spiegel aufgrund einer verminderten Ausscheidung erhöhen. Wenn Kalziumpräparate oder Vitamin D verschrieben werden müssen, sollten die Kalziumspiegel kontrolliert und die Dosierung entsprechend angepaßt werden.

Der hyperglykämische Effekt von Betablockern und Diazoxid kann durch Thiazide verstärkt werden. Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von Diuretika vom Thiazidtyp erhöhen, indem sie die gastrointestinale Motilität und die Magenentleerungsgeschwindigkeit herabsetzen.

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

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

Das Risiko einer Hypokaliämie kann bei gleichzeitiger Anwendung von Steroiden oder adrenocorticotropem Hormon (ACTH) erhöht sein.

Eine orthostatische Hypotonie kann bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol, Barbituraten oder Anästhetika verstärkt werden.

Die Behandlung mit einem Thiaziddiuretikum kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika, einschließlich Insulin, kann erforderlich sein.

Hydrochlorothiazid kann zu einer verminderten arteriellen Reaktion auf blutdrucksteigernde Amine (z.B. Adrenalin) führen, jedoch nicht in dem Maße, daß eine blutdruckerhöhende Wirkung ausgeschlossen wird. Hydrochlorothiazid kann das Risiko einer akuten Niereninsuffizienz erhöhen, besonders bei gleichzeitiger Anwendung von hohen Dosen jodierter Röntgenkontrastmittel.

Es besteht keine klinisch signifikante Wechselwirkung zwischen Hydrochlorothiazid und Mahlzeiten.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung in der Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Blopress 16 mg Plus 12,5 mg bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Candesartancilexetil haben jedoch gezeigt, daß in der späten Fetal- und in der Neonatalzeit Nierenschädigungen auftreten. Der Mechanismus beruht vermutlich auf den pharmakologischen Wirkungen am Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

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 16 mg Plus 12,5 mg im zweiten oder dritten Schwangerschaftstrimenon angewendet wird.

Hydrochlorothiazid kann sowohl das Plasmavolumen als auch die uteroplazentare Durchblutung vermindern. Es kann außerdem eine Thrombozytopenie bei Neugeborenen auslösen.

Aufgrund dieser Erkenntnisse darf Blopress 16 mg Plus 12,5 mg nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden. Wenn im Verlauf der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, muß Blopress 16 mg Plus 12,5 mg 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. Hydrochlorothiazid geht in die Muttermilch über. Wegen der möglichen unerwünschten Wirkungen beim Säugling darf Blopress 16 mg Plus 12,5 mg 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 16 mg Plus 12,5 mg auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, ist nicht untersucht worden. Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es aber unwahrscheinlich, daß Blopress 16 mg Plus 12,5 mg 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 Lebensalter oder Geschlecht. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse kamen unter Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid (3,3 %) ungefähr gleich häufig vor wie unter der Behandlung mit Placebo (2,7 %).

In der folgenden Tabelle sind die klinisch unerwünschten Ereignisse zusammengestellt, die ungeachtet eines kausalen Zusammenhangs mit einer kumulativen 8-wöchigen Häufigkeit von ≥ 1 % unter Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid in den doppelblinden placebokontrollierten Studien auftraten:

	Placebo (n = 526) %	Candesartancilexetil/ Hydrochlorothiazid (n = 1025) %
Kopfschmerzen	5,5	3,2
Rückenschmerzen	2,4	3,0
Schwindel	1,2	2,6
Infektion der Atemwege	1,4	2,5
grippeähnliche Symptome	1,6	2,1

Sinusitis	1,6	1,7
Bronchitis	1,4	1,7
Harnwegsinfektion	0,4	1,4
Übelkeit	0,6	1,3
zugefügte Verletzung	1,2	1,2
Tachykardie	0,8	1,1
Müdigkeit	0,8	1,1
Bauchschmerzen	0,8	1,0
Rachenschleimhautentzündung	1,0	1,0

Folgende Nebenwirkungen traten mit einer Häufigkeit zwischen 0,5 % und < 1 % auf:

AV-Block, Erbrechen (0 % unter Placebo).

In der Regel hat Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Routine-Laborparameter. Erhöhungen der Serumharnsäure, Blutglucose, Serum-ALT (GPT) wurden als Nebenwirkungen unter Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid (Rohdaten 1,1 %, 1,0 % bzw. 0,9 %) etwas häufiger berichtet als unter Placebo (Rohdaten 0,4 %, 0,2 % bzw. 0 %). Bei einzelnen Patienten wurden unter Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid geringfügige Abnahmen der Hämoglobinwerte und ein Anstieg der Serum-AST(GOT)-Werte beobachtet.

Ungeachtet eines Zusammenhangs mit der Therapie wurde in placebokontrollierten klinischen Studien unter Monotherapie mit Candesartancilexetil über folgende unerwünschte Ereignisse mit einer kumulativen 8wöchigen Häufigkeit von ≥ 1 % berichtet: Husten, Diarrhoe, periphere Ödeme und Rhinitis. Sehr selten wurde bei Patienten unter Therapie mit Candesartancilexetil über Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria und Pruritus berichtet.

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

Folgende Nebenwirkungen traten unter Monotherapie mit Hydrochlorothiazid auf:

Anorexie, Appetitverminderung, Magenreizung, Diarrhoe, Verstopfung, Ikterus (intrahepatischer cholestatischer Ikterus), Pankreatitis, Leukopenie, Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Knochenmarksdepression, Photosensibilitätsreaktionen, Fieber, Hautausschlag, Lupus erythematodes-ähnliche Hautreaktionen, Wiederauftreten eines kutanen Lupus erythematodes, Urtikaria, nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis), anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse, Atemnot (einschließlich interstitieller Pneumonie und Lungenödem), Hyperglykämie, Glykosurie, Hyperurikämie, Störung des Elektrolythaushaltes (einschließlich Hyponatriämie und Hypokaliämie), Anstieg des Cholesterin- und des Triglyzeridspiegels, Anstieg des Blutharnstoffs und des Serumkreatinins, Nierenfunktionsstörung, interstitielle Nephritis, Muskelkrampf, Schwäche, Unruhe, vorübergehendes Verschwommensehen, Benommenheit, orthostatische Hypotonie, Schwindel, Parästhesie, Herzrhythmusstörungen, Schlafstörungen, Depression.

4.9 Überdosierung

Symptome

Aufgrund pharmakologischer Überlegungen ist zu erwarten, daß eine Überdosierung von Candesartancilexetil sich hauptsächlich als symptomatische Hypotonie und als Schwindel manifestiert. In Fallberichten zu Überdosen von bis zu 450 mg Candesartancilexetil erholten sich die Patienten ohne Zwischenfälle.

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

Maßnahmen

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Blopress 16 mg Plus 12,5 mg liegen keine spezifischen Erkenntnisse vor. Die folgenden Maßnahmen werden jedoch für den Fall einer Überdosierung vorgeschlagen.

Gegebenenfalls sollte die Einleitung von Erbrechen oder einer Magenspülung in Erwägung gezogen werden. Eine eventuell auftretende symptomatische Hypotonie sollte symptomatisch und unter Überwachung der Vitalzeichen behandelt werden. Der Patient sollte in Rückenlage gebracht und die Beine hochgelagert werden. Falls dies nicht ausreicht, sollte durch Infusion von physiologischer Kochsalzlösung das Plasmavolumen vergrößert werden. Der Serumelektrolyt- und der Säurehaushalt sollten kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert werden. Sollten die genannten Maßnahmen nicht ausreichen, können Sympathomimetika verabreicht werden. Candesartan kann nicht durch Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden.

Es ist nicht bekannt, in welchem Maße Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse eliminiert wird.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Angiotensin-II-Antagonisten + Diuretika,

ATC-Code C09D 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 Organhypertrophie und Endorganschädigung. Die wichtigsten physiologischen Wirkungen von Angiotensin II, wie z.B. Vasokonstriktion, Aldosteronstimulation, Regulation der Salz- und Wasserhomöostase und Stimulation des Zellwachstums, werden über den Rezeptorsubtyp 1 (AT₁) vermittelt.

Candesartancilexetil ist ein Prodrug, das während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt durch Esterhydrolyse rasch in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt wird. Candesartan ist ein für den AT₁-Rezeptor selektiver Angiotensin-II-Antagonist, der mit hoher Affinität an den Rezeptor bindet und langsam von ihm dissoziiert. Candesartan hat keine agonistische Aktivität. Candesartan beeinflusst nicht das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) oder andere Enzymsysteme, die normalerweise mit der Anwendung von ACE-Hemmern in Zusammenhang stehen. Da keine Effekte auf den Abbau von Kininen oder den Metabolismus anderer Substanzen, wie z.B. der Substanz P bestehen, sind Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wahrscheinlich nicht mit dem Auftreten von Reizhusten verbunden. In kontrollierten klinischen Vergleichsstudien mit Candesartancilexetil und ACE-Hemmern kam Reizhusten bei den Patienten, die Candesartancilexetil erhielten, seltener vor. Candesartan bindet weder an andere Hormonrezeptoren noch blockiert es Ionenkanäle, von denen bekannt ist, daß sie für die kardiovaskuläre Regulation von Bedeutung sind. Die Blockade des AT₁-Rezeptors führt zu einem dosisabhängigen Anstieg der Plasma-Renin-, Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel und zu einer Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentration.

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

Candesartan und Hydrochlorothiazid haben additive blutdrucksenkende Wirkungen.

Bei Patienten mit Hypertonie bewirkt Blopress 16 mg Plus 12,5 mg eine wirksame und langanhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks, 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 16 mg Plus 12,5 mg setzt die antihypertensive Wirkung in der Regel innerhalb von 2 Stunden ein. Bei kontinuierlicher Therapie wird die blutdrucksenkende Wirkung zum größten Teil innerhalb von 4 Wochen erreicht und bleibt auch unter Langzeitbehandlung bestehen. Blopress 16 mg Plus

12,5 mg einmal täglich gegeben bewirkt eine effektive und schonende Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit geringem Unterschied zwischen dem maximalen und minimalen (trough) Effekt im Dosierungsintervall.

In einer randomisierten Doppelblindstudie mit einem zugelassenen ähnlichen Kombinationsprodukt aus einem Angiotensin-II-Antagonisten und Hydrochlorothiazid war bei einmal täglicher Gabe die blutdrucksenkende Wirkung von Blopress 16 mg Plus 12,5 mg signifikant stärker ausgeprägt. Darüber hinaus war bei einer signifikant größeren Patientenzahl eine Einstellung der Blutdruckzielwerte möglich.

In randomisierten Doppelblindstudien war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, insbesondere des Auftretens von Reizhusten, unter der Behandlung mit Candesartancilexetil/Hydrochlorothiazid geringer als unter der Behandlung mit einer Kombination aus ACE-Hemmern und Hydrochlorothiazid.

Die Wirksamkeit von Blopress 16 mg Plus 12,5 mg wird nicht durch Alter oder Geschlecht der Patienten beeinflusst.

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

Groß angelegte klinische Studien haben gezeigt, daß eine Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verringert.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Candesartancilexetil

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

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

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von ca. 70 %. Die gleichzeitige Einnahme zu den Mahlzeiten erhöht die Resorption um ca. 15 %. Die Bioverfügbarkeit kann sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz und ausgeprägten Ödemen verringern.

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt ca. 60 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt ca. 0,8 l/kg.

Metabolisierung und Ausscheidung

Candesartancilexetil

Candesartan wird zum größten Teil unverändert über Urin und Galle ausgeschieden; nur ein geringer Prozentsatz der Substanz wird in der Leber verstoffwechselt (CYP2C9). Vorhandene Interaktionsstudien geben keine Hinweise auf Wirkungen auf CYP2C9 und CYP3A4. Basierend auf *in-vitro*-Daten werden mit Arzneimitteln, deren Metabolismus von den Cytochrom-P450-Isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4 abhängt, *in vivo* keine Wechselwirkungen erwartet. Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Candesartan beträgt ca. 9 Stunden. Nach Mehrfachgabe kommt es nicht zu einer Akkumulation.

Die Halbwertszeit von Candesartan (ungefähr 9 Stunden) bleibt bei Kombination mit Hydrochlorothiazid unverändert. Bei gleichzeitiger Gabe mit Hydrochlorothiazid kommt es zu einem klinisch nicht relevanten

Anstieg der AUC (15 – 18 %) und der $C_{\max}$ (23 – 24 %) von Candesartan. Vor einer Umstellung auf Blopress 16 mg Plus 12,5 mg wird eine Titration mit den einzelnen Monosubstanzen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Nach wiederholter Gabe der Kombination kommt es, verglichen mit der Monotherapie, zu keiner zusätzlichen Akkumulation von Candesartan.

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.

Hydrochlorothiazid

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

Pharmakokinetik in speziellen Populationen

Candesartancilexetil

Bei älteren Menschen (> 65 Jahre) sind $C_{\max}$ und AUC von Candesartan jeweils um ca. 50 % bzw. 80 % im Vergleich zu jüngeren erhöht. Das Ansprechen des Blutdrucks und die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse sind jedoch nach gleicher Dosis von Blopress 16 mg Plus 12,5 mg bei jüngeren und älteren Patienten vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Niereninsuffizienz 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, die terminale Halbwertszeit $t_{1/2}$ blieb jedoch unverändert. Die entsprechenden Veränderungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz betrugen jeweils ca. 50 % bzw. 110 %. Die terminale Halbwertszeit von Candesartan war bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ungefähr verdoppelt.

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

Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz wurde eine Zunahme der AUC von Candesartan um 23 % beobachtet.

Hydrochlorothiazid

Die terminale Halbwertszeit von Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Vergleich zu den Einzelbestandteilen gab es keine qualitativ neuen toxikologischen Erkenntnisse für das Kombinationspräparat. In präklinischen Sicherheitsstudien zeigte Candesartan in hohen Dosen bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen Effekte auf die Nieren und auf das rote Blutbild. Candesartan führte zu einem Rückgang der von den roten Blutkörperchen abhängigen Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Candesartan-induzierte Effekte auf die Nieren (wie z.B. Regeneration, Dilatation und Basophilie der Tubuli; erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Plasma-Konzentrationen) könnten Sekundäreffekte der blutdrucksenkenden Wirkung sein, die zu Veränderungen der Nierendurchblutung führen. Die Zugabe von Hydrochlorothiazid erhöht die Nephrotoxizität von Candesartan.

Darüber hinaus führte Candesartan zu Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen. Man nimmt an, daß diese Veränderungen auf die pharmakologische Wirkung von Candesartan zurückzuführen sind und klinisch wenig relevant sind.

In der späten Gestationsphase ist eine fruchtschädigende Wirkung von Candesartan beobachtet worden. Die zusätzliche Gabe von Hydrochlorothiazid wirkte sich nicht signifikant auf das Ergebnis von Studien zur fötalen Entwicklung bei Ratten, Mäusen und Kaninchen aus (siehe Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit).

Sowohl Candesartan als auch Hydrochlorothiazid zeigen in sehr hohen Konzentrationen/Dosen genotoxische Aktivität. Daten aus *in-vitro*- und *in-vivo*-Genotoxizitätstests zeigen, daß Candesartan und Hydrochlorothiazid unter klinischen Bedingungen wahrscheinlich keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen haben. Für keine der beiden Substanzen fanden sich Hinweise auf Kanzerogenität.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Carmellose-Calcium, Hydroxypropylcellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Maisstärke, 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

Keine besondere Anforderung an die Lagerung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Folgende Aluminium-Blisterpackungen sind erhältlich:

OP mit 28 Tabletten

OP mit 56 Tabletten

OP mit 98 Tabletten

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

Nicht zutreffend.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

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

8. Zulassungsnummer

52283.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21.03.2002

10. Stand der Information

Februar 2001

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält eine Zubereitung aus Candesartancilexetil und Hydrochlorothiazid, deren 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.