

FACHINFORMATION
(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Blopress 16 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 16 mg Candesartancilexetil.

Sonstige Bestandteile siehe unter 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Blopress 16 mg Tabletten sind hell 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
- Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEF $\leq$ 40 %) zusätzlich zu ACE-Hemmern oder bei ACE-Hemmer-Intoleranz (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung bei Hypertonie

Die empfohlene Anfangsdosis und übliche Erhaltungsdosis sind 8 mg einmal täglich. Die Dosis kann auf 16 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn der Blutdruck nach vier Wochen Behandlung mit 16 mg einmal täglich nicht ausreichend kontrolliert wird, kann die Dosis auf maximal 32 mg einmal täglich weiter erhöht werden (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften). Wenn eine Kontrolle des Blutdrucks mit dieser Dosis nicht erreicht wird, sollten alternative Behandlungsstrategien erwogen werden.

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 bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Anwendung bei Patienten mit intravaskulärem Volumenmangel

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

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Anfangsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei Hämodialysepatienten ist 4 mg. Die Dosis sollte in Abhängigkeit von der erreichten blutdrucksenkenden Wirkung angepasst werden.

Bei Patienten mit sehr schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder mit Einschränkung der Nierenfunktion im Endstadium (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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 Einschränkung der Leberfunktion liegen nicht vor.

Begleitbehandlung

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

Anwendung bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe

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

Dosierung bei Herzinsuffizienz

Die übliche empfohlene Anfangsdosis von Blopress® ist 4 mg einmal täglich. Die Titration bis zur Zieldosis von 32 mg einmal täglich oder bis zur individuell verträglichen Maximaldosis erfolgt stufenweise durch Dosisverdopplung in Intervallen von mindestens 2 Wochen (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Besondere Patientengruppen

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

Begleitbehandlung

Blopress® kann zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz verabreicht werden, einschließlich ACE-Hemmern, Betablockern, Diuretika und Digitalis, oder einer Kombination aus den genannten Arzneimitteln (siehe auch Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften).

Anwendung

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Blopress wurde bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) nicht untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Candesartancilexetil oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)."
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

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

Begleitbehandlung mit einem ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse, insbesondere einer Einschränkung der Nierenfunktion oder Hyperkaliämie, kann erhöht sein, wenn Candesartan in Kombination mit einem ACE-Hemmer angewendet wird (siehe Abschnitt 4.8. Nebenwirkungen). Patienten, die diese Behandlung erhalten, sollten sorgfältig und in periodischen Abständen beobachtet werden.

Hämodialyse

Während der Dialyse kann der Blutdruck infolge des reduzierten Plasmavolumens und der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besonders empfindlich auf eine AT₁-Rezeptor-Blockade reagieren. Deshalb sollte die Dosis von Blopess bei Hämodialysepatienten unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks vorsichtig eingestellt werden.

Nierenarterienstenose

Andere, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussende Arzneimittel, 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 Blopess bei Patienten, bei denen vor kurzem eine Nierentransplantation vorgenommen wurde, liegen keine Erfahrungen vor.

Hypotonie

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann unter der Behandlung mit Blopess eine Hypotonie auftreten. Wie für andere Substanzen mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beschrieben, kann dies auch bei Hypertonie-Patienten vorkommen, die an einem intravaskulären Volumenmangel leiden, wenn diese z.B. hochdosierte Diuretika erhalten. Bei Behandlungsbeginn sollte eine sorgfältige Überwachung erfolgen und der Volumenmangel ausgeglichen werden.

Anästhesie und Chirurgie

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

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

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

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wirken. Bei diesen Patienten wird daher die Anwendung von Blopess nicht empfohlen.

Hyperkaliämie

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

Bei herzinsuffizienten Patienten kann unter der Behandlung mit Blopess® eine Hyperkaliämie auftreten. Während der Behandlung von herzinsuffizienten Patienten mit Blopess®, wird eine Überwachung des Serum-Kaliumspiegels in periodischen Abständen empfohlen, insbesondere dann, wenn gleichzeitig ACE-Hemmer und kaliumsparende Diuretika wie z.B. Spironolacton eingenommen werden.

Schwangerschaft:

Eine Behandlung mit AIIRAs (=Angiotensin-II-Antagonisten) 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 AIIRAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Allgemeines

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

Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer zerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder einem Schlaganfall führen.

Patienten mit einer seltenen, angeborenen Galaktose-Intoleranz, Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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, Nifedipin und Enalapril.

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 Candesartan kann durch andere Arzneimittel mit blutdrucksenkenden Eigenschaften verstärkt werden, unabhängig davon, ob diese als Antihypertensiva oder für andere Indikationen verschrieben wurden.

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.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (d.h. selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure ($> 3\text{g/Tag}$) und nicht-selektiven NSAIDs), kann die blutdrucksenkende Wirkung abgeschwächt werden.

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

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 Blopess bei Schwangeren vor. Diese Daten sind nicht ausreichend, um Schlussfolgerungen über die möglichen Risiken für den Fetus 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 Fetus steigt daher, wenn Blopess im zweiten oder dritten Schwangerschaftstrimenon angewendet wird.

Arzneimittel mit direkter Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System können in der Schwangerschaft bei Anwendung während des 2. und 3. Trimenons fötale und neonatale Schädigungen (Hypotonie, Nierenfunktionsstörungen, Oligurie und / oder Anurie, Oligohydramnie, Schädelhypoplasie, intrauterine Wachstumsstörungen) 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.

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

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimenons vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen. Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons 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 AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).“

Anwendung in der Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Candesartan beim Menschen in die Muttermilch sezerniert wird. Es wird jedoch in die Milch lactierender Ratten abgegeben.

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

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

Die Wirkung von Candesartan auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, ist nicht untersucht worden. Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es aber unwahrscheinlich, dass Candesartan diese Fähigkeiten beeinflusst. Beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass Schwindel oder Müdigkeit während einer Behandlung auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Behandlung der Hypertonie

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 (3,1 %) ungefähr gleich häufig vor wie unter der Behandlung mit Placebo (3,2 %).

Bei einer zusammenfassenden Analyse von Daten aus klinischen Studien wurde häufig (> 1/100) unter Candesartancilexetil über folgende Nebenwirkungen berichtet, deren Inzidenz mind. 1 % höher lag, als die unter Placebo berichtete:

Störungen des Nervensystems

Schwindel/Vertigo, Kopfschmerzen

Infektionen

Infektionen der Atemwege

Laborwerte

In der Regel hat Blopess® keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Routine-Laborparameter. Wie bei anderen Renin-Angiotensin-Aldosteron-Inhibitoren zeigte sich ein geringfügiges Absinken des Hämoglobinspiegels. Erhöhungen von Kreatinin, Harnstoff oder Kalium und eine Abnahme von Natrium wurden beobachtet. Erhöhungen der S-ALAT (S-GPT) wurden als unerwünschte Ereignisse unter Blopess® etwas häufiger beobachtet als unter Placebo (1,3% vs. 0,5%). Bei Patienten unter Behandlung mit Blopess® sind gewöhnlich keine routinemäßigen Kontrollen der Laborwerte erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird jedoch eine Kontrolle der Serum-Kalium- und Kreatinin-Spiegel in periodischen Abständen empfohlen.

Behandlung der Herzinsuffizienz

Das Nebenwirkungsprofil von Candesartancilexetil bei herzinsuffizienten Patienten steht im Einklang mit der Pharmakologie des Wirkstoffs und dem Gesundheitszustand der Patienten. Im CHARM-Studienprogramm, in dem Candesartancilexetil in einer Dosierung von bis zu 32 mg (n = 3803) mit Placebo (n = 3796) verglichen wurde, beendeten 21,0 % der Patienten in der Candesartancilexetilgruppe und 16,1 % der Patienten in der Placebogruppe die Behandlung vorzeitig aufgrund unerwünschter Ereignisse. Häufig (≥ 1/100, < 1/10) wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Störungen am Gefäßsystem:

Hypotonie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hyperkaliämie

Störungen der Nieren und Harnwege:

Nierenfunktionsstörung

Laborwerte

Erhöhungen von Kreatinin, Harnstoff oder Kalium. Eine Kontrolle der Kreatinin- und Kalium-Spiegel in periodischen Abständen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Nach Markteinführung

Nach Markteinführung wurde sehr selten (< 1/10000) über folgende Nebenwirkungen berichtet:

Blutbildveränderungen und Störungen des lymphatischen Systems

Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hyperkaliämie, Hyponatriämie

Störungen des Nervensystems

Schwindel, Kopfschmerzen

Gastrointestinale Störungen

Übelkeit

Leber-Galle-Störungen

Erhöhte Leberenzymwerte, Leberfunktionsstörungen oder Hepatitis

Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes

Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus

Störungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebe und der Knochen

Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie

Störungen der Nieren und Harnwege

Einschränkung der Nierenfunktion, einschließlich Nierenversagen bei anfälligen Patienten (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

4.9 Überdosierung

Symptome

Aufgrund pharmakologischer Überlegungen ist zu erwarten, dass eine Überdosierung von Bopress 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. Falls die genannten Maßnahmen nicht ausreichen, können Sympathomimetika verabreicht werden.

Candesartan lässt sich durch Hämodialyse nicht aus dem Körper entfernen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Angiotensin-II-Antagonist (Candesartan)

ATC-Code: C09C A06

Angiotensin II ist das primäre vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt eine Rolle in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks, der Herzinsuffizienz und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen. Es hat darüber hinaus Bedeutung in der Pathogenese der Endorganhypertrophie und -schädigung. Die wichtigsten physiologischen Wirkungen von Angiotensin II, wie z. B. Vasokonstriktion, Aldosteronstimulation, Regulation der Salz- und Wasserhomöostase und Stimulation des Zellwachstums, werden über den Rezeptorsubtyp 1 (AT₁) vermittelt.

Candesartancilexetil ist ein Prodrug, das oral angewendet werden kann. Während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt wird es durch Esterhydrolyse rasch in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt. Candesartan ist ein für den 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 hemmt nicht das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt und Bradykinin abbaut. Candesartan hat daher keinen Effekt auf ACE und keine potenzierende Wirkung auf Bradykinin oder Substanz P. In kontrollierten klinischen Vergleichsstudien mit Candesartan und ACE-Hemmern kam Reizhusten bei den Patienten, die Candesartancilexetil erhielten, seltener vor. Candesartan bindet weder an andere Hormonrezeptoren, noch blockiert es Ionenkanäle, von denen bekannt ist, dass sie für die kardiovaskuläre Regulation von Bedeutung sind. Die Blockade des AT₁-Rezeptors führt zu einem dosisabhängigen Anstieg der Plasma-Renin-, Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel und zu einer Abnahme der Plasma-Aldosteron-konzentration.

Hypertonie

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

Nach Gabe einer Einmaldosis von Candesartancilexetil setzt die antihypertensive Wirkung in der Regel innerhalb von 2 Stunden ein. Bei kontinuierlicher Therapie wird bei jeder der empfohlenen Dosen die blutdrucksenkende Wirkung innerhalb von vier Wochen im Wesentlichen erreicht und bleibt bei einer Langzeittherapie erhalten. Nach den Ergebnissen einer Meta-Analyse war der durchschnittliche zusätzliche Effekt einer Dosiserhöhung von 16 mg auf 32 mg einmal täglich gering. Unter Berücksichtigung der inter-individuellen Schwankungen kann bei einigen Patienten ein überdurchschnittlicher Effekt erwartet werden. Candesartancilexetil, einmal täglich gegeben, bewirkt eine effektive und schonende Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit geringem Unterschied zwischen dem maximalen und minimalen (trough) Effekt im Dosierungsintervall.

Die antihypertensive Wirkung und die Verträglichkeit von Candesartan und Losartan wurde in zwei randomisierten Doppelblindstudien mit insgesamt 1268 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie verglichen. Die Blutdrucksenkung im Wirkminimum(Systole/Diastole) betrug 13,1/10,5 mmHg unter Candesartancilexetil 32 mg einmal täglich und 10,0/8,7 mmHg unter Losartan-Kalium 100 mg einmal täglich (Unterschied der Blutdrucksenkung 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Atemwegsinfektionen (Candesartan 6,6 %, Losartan 8,9 %), Kopfschmerzen (Candesartan 5,8 %, Losartan 5,6 %) und Schwindel (Candesartan 4,4 %, Losartan 1,9 %).

Bei gleichzeitiger Gabe von Candesartancilexetil und Hydrochlorothiazid ist die blutdrucksenkende Wirkung additiv. Die gleichzeitige Gabe von Candesartancilexetil und Hydrochlorothiazid oder Amlodipin wird gut vertragen.

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

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

Bei Hypertonikern mit Typ-2-Diabetes hatte eine zwölfwöchige Behandlung mit 8 bis 16 mg Candesartancilexetil keine Nebenwirkungen auf das Blutzucker- oder Lipidprofil.

Die Wirkung von Candesartancilexetil 8-16 mg (mittlere Dosis 12 mg) einmal täglich auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde in einer randomisierten klinischen Studie an 4937 älteren Patienten (Alter 70-89 Jahre; 21% davon 80 Jahre oder älter) mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie untersucht, wobei die durchschnittliche Beobachtungsdauer 3,7 Jahre betrug (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Die Patienten erhielten Candesartancilexetil oder Placebo, bei Bedarf wurde die Behandlung durch andere antihypertensive Medikationen ergänzt. Der Blutdruck wurde in der Candesartan-Gruppe von 166/90 mmHg auf 145/80 mmHg gesenkt, in der Kontroll-Gruppe ging der Blutdruck von 167/90 mmHg auf 149/82 mmHg zurück. Hinsichtlich des primären Endpunkts schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödliche Schlaganfälle, nicht tödliche Myocardinfarkte) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In Ereignissen pro 1000 Patienten-Jahren ausgedrückt stehen 26,7 Ereignisse in der Candesartan-Gruppe 30,0 Ereignissen in der Kontroll-Gruppe gegenüber (relatives Risiko 0,89; 95 % Konfidenzintervall 0,75 bis 1,06; $p=0,19$).

Herzinsuffizienz

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

Dieses multinationale, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studienprogramm bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHF) der NYHA-Klassen II bis IV bestand aus drei verschiedenen Studien: CHARM-Alternative ($n=2028$) bei Patienten mit LVEF $\leq 40\%$, die wegen einer Unverträglichkeit (meistens aufgrund von Husten, 72%) nicht mit einem

ACE-Hemmer behandelt werden konnten, CHARM-Added (n=2548) bei Patienten mit LVEF $\leq 40\%$, die zusätzlich mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden, und CHARM-Preserved (n=3023) bei Patienten mit LVEF $>40\%$). Patienten mit einer optimalen CHF-Basismedikation wurden auf Placebo oder Candesartan randomisiert (Dosistitration von 4 mg oder 8 mg einmal täglich bis zu 32 mg einmal täglich oder bis zur höchstverträglichen Dosis; die durchschnittliche Dosis betrug 24 mg) und über einen mittleren Zeitraum von 37,7 Monaten beobachtet. Nach 6-monatiger Behandlung waren von den 89% der Patienten, die weiterhin Candesartancilexetil einnahmen, 63% auf die Zieldosierung von 32 mg eingestellt.

In CHARM-Alternative war der zusammengesetzte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung im Vergleich zu Placebo unter Candesartan signifikant reduziert (Hazardratio (HR) 0,77; 95 % Konfidenzintervall 0,67-0,89; $p < 0,001$). Dies entspricht einer Abnahme des relativen Risikos um 23 %. Vierzehn Patienten mussten über die Dauer der Studie behandelt werden, um den Tod eines Patienten aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses bzw. eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zu verhindern.

Der zusammengesetzte Endpunkt aus Gesamtmortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung wurde durch Candesartan ebenfalls signifikant gesenkt (HR 0,80; 95 % Konfidenzintervall 0,70-0,92; $p = 0,001$).

Sowohl die Mortalitäts- als auch die Morbiditätskomponenten (Hospitalisierung aufgrund von CHF) dieser zusammengesetzten Endpunkte trugen zu der positiven Wirkung von Candesartan bei.

Die Behandlung mit Candesartancilexetil führte zu einer Funktionsbesserung gemäß NYHA-Klassifizierung ($p = 0,008$).

In CHARM-Added war der zusammengesetzte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung im Vergleich zu Placebo unter Candesartan signifikant reduziert (Hazardratio (HR) 0,85; 95 % Konfidenzintervall 0,75-0,96; $p = 0,011$). Dies entspricht einer Abnahme des relativen Risikos um 15 %. Dreiundzwanzig Patienten mussten über die Dauer der Studie behandelt werden, um den Tod eines Patienten aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses bzw. eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zu verhindern.

Der zusammengesetzte Endpunkt aus Gesamtmortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung wurde durch Candesartan ebenfalls signifikant gesenkt (HR 0,87; 95 % Konfidenzintervall 0,78-0,98; $p = 0,021$).

Sowohl die Mortalitäts- als auch die Morbiditätskomponenten dieser zusammengesetzten Endpunkte trugen zu der positiven Wirkung von Candesartan bei.

Die Behandlung mit Candesartancilexetil führte zu einer Funktionsbesserung gemäß NYHA-Klassifizierung ($p = 0,020$).

In CHARM-Preserved wurde der zusammengesetzte Endpunkt aus Gesamtmortalität oder CHF-bedingter Ersthospitalisierung nicht statistisch signifikant gesenkt (HR 0,89; 95 % Konfidenzintervall 0,77-1,03; $p = 0,118$). Die zahlenmäßige Reduktion ist auf die verminderte Anzahl von Hospitalisierungen aufgrund von CHF zurückzuführen. In dieser Studie konnte keine Auswirkung auf die Mortalität nachgewiesen werden.

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach oraler Gabe wird Candesartancilexetil in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Candesartan beträgt nach oraler Gabe einer Candesartancilexetil-Lösung etwa 40 %. Die relative Bioverfügbarkeit der Tabletten beträgt im Vergleich zur oralen Lösung ca. 34 % mit sehr geringer Variabilität. Die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit der Tablette beträgt daher 14 %. Die mittlere maximale Serumkonzentration (C_{max}) wird 3-4 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht. Die Candesartan-Serumkonzentrationen steigen innerhalb des therapeutischen Bereichs dosislinear an. Geschlechtsspezifische Unterschiede der Pharmakokinetik von 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 Gesamtplasmaclearance 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 Fäzes wieder gefunden 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 sind jedoch nach gleicher Dosis von Bopress bei jüngeren und älteren Patienten vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2 Abschnitt 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 Einschränkung der Nierenfunktion betrugen jeweils ca. 50 % bzw. 110 %. Die terminale Halbwertszeit von Candesartan war bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ungefähr verdoppelt.

Die AUC von Candesartan bei Dialysepatienten war mit der von Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion vergleichbar.

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 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. interstitielle Nephritis, Tubulusvergrößerung, basophile Tubuli, erhöhte Harnstoff- und Kreatininsplasmakonzentrationen) könnten Sekundäreffekte der blutdrucksenkenden Wirkung sein, die zu Veränderungen der Nierendurchblutung führen. Darüber hinaus führte Candesartan zu Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen. Man nimmt an, dass diese Veränderungen auf die pharmakologische Wirkung von Candesartan zurückzuführen sind. Für therapeutische Dosen von Candesartan beim Menschen scheint die Hyperplasie/Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen keinerlei Bedeutung zu haben.

In der späten Gestationsphase 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 Liste der sonstigen Bestandteile

Carmellose-Calcium

Hypolose

Eisen(III)-oxid (E 172)
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Maisstärke
Macrogol 8000

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

In Deutschland sind folgende Polypropylen-Blisterpackungen erhältlich:

Originalpackung mit 28 Tabletten (N1)

Originalpackung mit 56 Tabletten (N2)

Originalpackung mit 98 Tabletten (N3)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen von der AxiCorp Pharma GmbH in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. AxiCorp Pharma GmbH

Max-Planck-Straße 36 b

D – 61381 Friedrichsdorf

8. Zulassungsnummer

2169526

9. Datum der Erteilung der Zulassung

14.12.2007

10. Stand der Information

Juni 2006

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig