

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Ratacand® 8 mg Tabletten

Ratacand® 16 mg Tabletten

Ratacand® PROTECT 32 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ratacand 8 mg:

1 Tablette enthält 8 mg Candesartancilexetil.

1 Tablette enthält 89,4 mg Lactose-Monohydrat.

Ratacand 16 mg:

1 Tablette enthält 16 mg Candesartancilexetil.

1 Tablette enthält 81,4 mg Lactose-Monohydrat.

Ratacand PROTECT 32 mg:

1 Tablette enthält 32 mg Candesartancilexetil.

1 Tablette enthält 163 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Ratacand 8 mg:

Ratacand 8 mg sind runde (Durchmesser 7 mm) rosafarbene Tabletten mit einer Bruchkerbe, die auf der einen Seite mit A/CG und auf der anderen Seite mit 008 bedruckt sind.

Ratacand 16 mg:

Ratacand 16 mg sind runde (Durchmesser 7 mm) dunkelrosafarbene Tabletten mit einer Bruchkerbe, die auf der einen Seite mit A/CH und auf der anderen Seite mit 016 bedruckt sind.

Ratacand PROTECT 32 mg:

Ratacand PROTECT 32 mg sind runde (Durchmesser 9,5 mm) rosafarbige Tabletten mit einer Bruchkerbe, die auf der einen Seite mit A/CL und auf der anderen Seite mit 032 bedruckt sind.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Essenzielle Hypertonie.
- Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEF ≤ 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 die 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 Anfangsdosis von 4 mg in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Anfangsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einschließlich 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 Nierenfunktionsstörung im Endstadium (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.4 Besondere 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

Bei zusätzlicher Gabe eines Thiaziddiuretikums, z. B. Hydrochlorothiazid, zu Ratacand¹ 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 Candesartancilexetil und eine zusätzliche Begleittherapie häufiger notwendig sein, um den Blutdruck zu kontrollieren, als bei nicht schwarzen Patienten (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften).

(„Ratacand“ bezieht sich auf alle vier Stärken: Ratacand 4 mg, Ratacand 8 mg, Ratacand 16 mg und Ratacand PROTECT 32 mg Tabletten.)

Dosierung bei Herzinsuffizienz

Die übliche empfohlene Anfangsdosis von Candesartancilexetil 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 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Besondere Patientengruppen

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

Begleitbehandlung

Ratacand1 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 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften).

Anwendungshinweis

Ratacand1 wird einmal täglich mit oder ohne Mahlzeit eingenommen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Ratacand1 wurde bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) nicht untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Candesartancilexetil oder einem 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 unter der Behandlung mit Ratacand1 Veränderungen der Nierenfunktion auftreten.

Wenn Ratacand1 bei Bluthochdruck-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine Kontrolle der Serumkalium- und Serumkreatininspiegel in periodischen Abständen empfohlen. Bei Patienten mit einer sehr schweren Einschränkung der Nierenfunktion bzw. mit Nierenfunktionsstörung im Endstadium (Kreatinin-Clearance <15 ml/min) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten sollte die Dosis von Candesartancilexetil vorsichtig und unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks angepasst werden.

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

Begleitbehandlung mit einem ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse, insbesondere einer Nierenfunktionsstörung 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-Rezeptorblockade reagieren. Deshalb sollte die Dosis von Ratacand1 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 Serumharnstoff- und der Serumkreatininkonzentration führen. Ein ähnlicher Effekt kann unter Angiotensin-II-Antagonisten nicht ausgeschlossen werden.

Nierentransplantation

Für die Anwendung von Ratacand1 bei Patienten, bei denen vor kurzem eine Nierentransplantation vorgenommen wurde, liegen keine Erfahrungen vor.

Hypotonie

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann unter der Behandlung mit Ratacand1 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 intravasculären Volumenmangel leiden, wenn diese z. B. hoch dosierte Diuretika erhalten. Eine Behandlung sollte vorsichtig begonnen und ein Ausgleich des Volumenmangels angestrebt 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 Aortenoder 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 Ratacand1 nicht empfohlen.

Hyperkaliämie

Aufgrund der Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, kann es bei Bluthochdruck-Patienten zu einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels kommen, wenn gleichzeitig Ratacand1 und kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Elektrolytpräparate oder andere Arzneimittel, die die Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), angewendet werden.

Bei herzinsuffizienten Patienten kann unter der Behandlung mit Ratacand1 eine Hyperkaliämie auftreten. Während der Behandlung von herzinsuffizienten Patienten mit Ratacand1 wird eine Überwachung des Serumkaliumspiegels 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 Mittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer zerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder einem Schlaganfall führen.

Patienten mit der seltenen angeborenen Galaktoseintoleranz, 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 Cytochrom-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 Serumkaliumspiegels kommen, wenn gleichzeitig kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Elektrolytpräparate oder andere Arzneimittel, die die Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und ACE-Hemmern ist über einen reversiblen Anstieg der Serumlithiumkonzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Eine ähnliche Wirkung kann unter Angiotensin-II-Antagonisten auftreten. Bei gleichzeitiger Anwendung wird daher eine sorgfältige Kontrolle der Serumlithiumspiegel empfohlen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Angiotensin-II-Antagonisten mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (d. h. selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure [>3 g/Tag] und nichtselektiven NSAIDs), kann eine Minderung der antihypertensiven Wirkung auftreten.

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion, einschließlich akuten Nierenversagens und zu einem Anstieg des Serumkaliums, besonders bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion, führen. 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 gibt nur wenige Daten über die Anwendung von Ratacand¹ bei Schwangeren. Diese Daten sind nicht ausreichend, um Schlussfolgerungen über die möglichen Risiken für den Fetus bei Anwendung während des ersten Schwangerschaftstrimenons zu erlauben. 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 Ratacand¹ im zweiten oder dritten Schwangerschaftstrimenon angewendet wird.

Bei Anwendung im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel können Arzneimittel, die direkten Einfluss auf das Renin-Angiotensin-System haben, Schädigungen (Hypotonie, Nierenfunktionsstörungen, Oligurie und/oder Anurie, Oligohydramnie, Schädelhypoplasie, intrauterine Wachstumshemmung) und Todesfälle bei Feten und Neugeborenen 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 Schwangerschaftstrimesters 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 Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit 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 laktierender Ratten abgegeben. Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Ratacand in der Stillzeit vorliegen, wird Ratacand 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 das 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 Nebenwirkungen waren leicht und vorübergehend und mit Placebo vergleichbar. Die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen zeigte keinen Zusammenhang mit der angewendeten Dosis oder dem Lebensalter. Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen 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 wurden unter Candesartancilexetil folgende Nebenwirkungen mit einer um mindestens 1 % höheren Inzidenz als unter Placebo gefunden:

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Organsystemklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	häufig	Atemwegsinfektionen
Störungen des Nervensystems	häufig	Benommenheit/Schwindel, Kopfschmerzen

Laborwerte

In der Regel hat Ratacand¹ keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Routine-Laborparameter. Wie bei anderen Renin-Angiotensin-Aldosteron-Inhibitoren zeigte sich ein geringfügiges Absinken des Hämoglobinwertes. Erhöhungen von Kreatinin, Harnstoff oder Kalium und eine Abnahme von Natrium wurden beobachtet. Erhöhungen der ALT (GPT) wurden als unerwünschte Ereignisse unter Ratacand¹ etwas häufiger beobachtet als unter Placebo (1,3 % vs. 0,5 %). Bei Patienten unter Behandlung mit Ratacand¹ üblicherweise keine routinemäßigen Kontrollen der Laborwerte erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird jedoch eine Kontrolle der Serumkalium- und Serumkreatininspiegel in periodischen Abständen empfohlen.

Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

Das Nebenwirkungsprofil von Ratacand¹ 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. Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet:

Organsystemklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	häufig	Hyperkaliämie
Störungen am Gefäßsystem	häufig	Hypotonie
Störungen der Nieren und Harnwege	häufig	Einschränkung der Nierenfunktion

Laborwerte

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

Nach Markteinführung

Nach Markteinführung wurde über folgende Nebenwirkungen berichtet:

Organsystemklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Störungen von Blut und lymphatischem System	sehr selten	Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	sehr selten	Hyperkaliämie, Hyponatriämie
Störungen des Nervensystems	sehr selten	Schwindel, Kopfschmerzen
Gastrointestinale Störungen	sehr selten	Übelkeit
Störungen der Leber und Galle	sehr selten	Erhöhte Leberenzymwerte, Leberfunktionsstörungen oder Hepatitis
Störungen der Haut und des Unterhautgewebes	sehr selten	Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus
Störungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen	sehr selten	Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie
Störungen der Nieren und Harnwege	sehr selten	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

4.9 Überdosierung

Symptome

Aufgrund pharmakologischer Überlegungen ist zu erwarten, dass eine Überdosierung 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

Sollte eine symptomatische Hypotonie auftreten, sollte die Behandlung symptomatisch und unter Überwachung der Vitalzeichen erfolgen. 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 angewendet 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 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 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 Plasmaaldosteronkonzentration.

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 Reninspiegeln) 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 Albuminausscheidung im Urin (Albumin/Kreatinin-Quotient, mittlere Änderung 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. Der Effekt von Candesartancilexetil 8 – 16 mg (durchschnittliche Dosis 12 mg) einmal täglich auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde in einer randomisierten klinischen Studie mit 4.937 älteren Patienten (Alter 70 – 89 Jahre; davon 21 % 80 Jahre alt oder älter) mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie über einen Zeitraum von durchschnittlich 3,7 Jahren beobachtet (Study on **C**ognition and **P**rognosis in the **E**lderly). Die Patienten erhielten entweder Candesartancilexetil oder Placebo und, falls notwendig, eine zusätzliche antihypertensive Therapie.

Der Blutdruck wurde in der Candesartangruppe von 166/90 auf 145/80 mmHg und in der Kontrollgruppe von 167/90 auf 149/82 mmHg reduziert. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, dem primären Endpunkt der Studie (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt). In der Candesartangruppe gab es 26,7 Ereignisse pro 1000 Patientenjahre gegenüber 30,0 Ereignissen pro 1000 Patientenjahre in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio (HR) 0,89; 95%-Konfidenzintervall 0,75 – 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 (CHARM).

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 ≤ 40 %, die aufgrund einer Unverträglichkeit (meistens aufgrund von Husten, 72 %) nicht mit einem ACE-Hemmer behandelt werden konnten, CHARM-Added (n=2548) bei Patienten mit LVEF ≤ 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 (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 wurde 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 %. Dreißig 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 (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 ($p=0,020$).

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 CHFbedingten 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 ACEInhibitoren in der von den Behandlungsrichtlinien empfohlenen Enddosierung einnahmen oder nicht.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHF) und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEF ≤ 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 ge-

ringer 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 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 von Nebenwirkungen sind jedoch nach gleicher Dosis von Ratacand¹ bei jüngeren und älteren Patienten vergleichbar (siehe Abschnitt 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 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 Abschnitt 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 Kreatininplasmakonzentrationen) 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 Liste der sonstigen Bestandteile

Carmellose-Calcium
Hyprolose
Eisen(III)-oxid (8 mg, 16 mg und 32 mg Tabletten)
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Maisstärke
Macrogol 8000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre in PVC/PVDC-Blisterpackungen
(8 mg, 16 mg und 32 mg Tabletten)

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen:
28 Tabletten N 1 in PVC/PVDC-Blisterpackungen
56 Tabletten N 2 in PVC/PVDC-Blisterpackungen
98 Tabletten N 3 in PVC/PVDC-Blisterpackungen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

AxiCorp Pharma GmbH
Max-Planck-Straße 36 b
D – 61381 Friedrichsdorf

8. Zulassungsnummern

Ratacand 8 mg:	73620.00.00
Ratacand 16 mg:	73621.00.00
Ratacand PROTECT 32 mg:	73622.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/

Ratacand 8 mg:	13.10.2008
Ratacand 16 mg:	13.10.2008
Ratacand PROTECT 32 mg:	13.10.2008

10. Stand der Information

April 2008

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig