

Candesartan-Amlodipin-Mepha, Hartkapseln

Mepha Pharma AG

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Candesartan cilexetil / Amlodipin als Amlodipin besilat.

Hilfsstoffe

Kapselinhalt:

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Carmellose-Calcium, Macrogol 8000, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat.

Candesartan-Amlodipin-Mepha 8 mg/5 mg enthalten 102 mg Lactose-Monohydrat.

Candesartan-Amlodipin-Mepha 8 mg/10 mg enthalten 212 mg Lactose-Monohydrat.

Candesartan-Amlodipin-Mepha 16 mg/5 mg und Candesartan-Amlodipin-Mepha 16 mg/10 mg enthalten 204 mg Lactose-Monohydrat.

Kapselhülle:

Candesartan-Amlodipin-Mepha 8 mg/5 mg und Candesartan-Amlodipin-Mepha 8 mg/10 mg: Chinolingelb, Eisenoxid gelb, Titandioxid, Gelatine.

Candesartan-Amlodipin-Mepha 16 mg/5 mg: Chinolingelb, Titandioxid, Gelatine.

Candesartan-Amlodipin-Mepha 16 mg/10 mg: Titandioxid, Gelatine.

Tinte:

Candesartan-Amlodipin-Mepha 16 mg/5 mg und Candesartan-Amlodipin-Mepha 8 mg/10 mg: Schellack, Eisenoxid schwarz, Propylenglykol, konzentrierte Ammoniaklösung, Kaliumhydroxid.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

1 Hartkapsel 8 mg/5 mg enthält:

8 mg Candesartan cilexetil und Amlodipin 5 mg als Amlodipin besilat 6.94 mg.

1 Hartkapsel 8 mg/10 mg enthält:

8 mg Candesartan cilexetil und Amlodipin 10 mg als Amlodipin besilat 13.87 mg.

1 Hartkapsel 16 mg/5 mg enthält:

16 mg Candesartan cilexetil und Amlodipin 5 mg als Amlodipin besilat 6.94 mg.

1 Hartkapsel 16 mg/10 mg enthält:

16 mg Candesartan cilexetil und Amlodipin 10 mg als Amlodipin besilat 13.87 mg.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Candesartan-Amlodipin-Mepha ist indiziert zur Behandlung der essentiellen Hypertonie, sowie zur Behandlung von Patienten, deren Blutdruck durch eine Monotherapie nicht hinreichend kontrolliert werden kann und/oder als Ersatztherapie bei Patienten, die mit der freien Kombination von Candesartan und Amlodipin in gleichen Dosierungen bereits eingestellt sind.

Dosierung/Anwendung

Übliche Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Candesartan-Amlodipin-Mepha beträgt eine Kapsel täglich.

Bei Patienten, deren Blutdruck durch eine Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert ist, kann auf eine Kombinationstherapie mit Candesartan-Amlodipin-Mepha umgestellt werden.

Wenn klinisch indiziert, kann die direkte Umstellung von einer Monotherapie auf die Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.

Patienten, welche Candesartan und Amlodipin separat erhalten, können auf die entsprechende Dosis von Candesartan-Amlodipin-Mepha umgestellt werden.

Candesartan-Amlodipin-Mepha kann mit oder ohne Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Candesartan-Amlodipin-Mepha soll bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz mit Vorsicht eingesetzt werden. Candesartan-Amlodipin-Mepha ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz und/oder Cholestase kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Pharmakodynamik»).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»)

Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei mittelschwerer Niereninsuffizienz wird eine Überwachung des Kaliumspiegels und des Kreatinins empfohlen. Da bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, Niereninsuffizienz im Endstadium (Kreatinin-Clearance <15 ml/min) oder bei Hämodialyse nur begrenzte Erfahrungen vorliegen, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

Die Kombination von Candesartan mit einem ACE-Hemmer und einem kaliumsparenden Diuretikum wird nicht empfohlen und sollte nur nach sorgfältiger Bewertung des möglichen Nutzens und der möglichen Risiken in Betracht gezogen werden.

Zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz und den Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel besteht keine Korrelation, so dass die üblichen Dosierungen empfohlen werden. Amlodipin und Candesartan Cilexetil sind nicht dialysierbar.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Dosiserhöhungen ist Vorsicht geboten (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Pharmakodynamik»). Für hochbetagte Patienten ist nur wenig Information verfügbar.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Über die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine Erfahrungen vor.

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit auf die Wirkstoffe, auf Dihydropyridinderivate oder auf einen der Hilfsstoffe;
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Schwangerschaft, Stillzeit»);
- Schwere Leberinsuffizienz und Obstruktion der Gallengänge und/oder Cholestase.
- Hereditäres Angioödem oder angioneurotisches Ödem unter einer früheren Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten.
- Gleichzeitige Anwendung von Candesartan-Amlodipin-Mepha mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (siehe «Interaktionen» und «Pharmakodynamik»).
- Schockzustand (einschliesslich kardiogenem Schock).

- Schwere Hypotonie.
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (z.B. höhergradige Aortenstenose).
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Candesartan

Überempfindlichkeit/Angioödem

Bei Patienten, die mit Candesartan behandelt wurden, sind in sehr seltenen Fällen angioneurotische Ödeme des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Larynx beobachtet worden. Candesartan-Amlodipin-Mepha sollte in diesen Fällen sofort abgesetzt und der Patient sorgfältig überwacht werden, bis die Schwellung verschwunden ist. Patienten, welche ein Angioödem ohne Zusammenhang mit einer antihypertensiven Therapie in der Anamnese aufweisen, könnten einem höheren Risiko ausgesetzt sein, dass durch die Therapie mit Candesartan-Amlodipin-Mepha ein Angioödem ausgelöst würde (siehe «Kontraindikationen»).

Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschliesslich Candesartan, behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödem berichtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte Candesartan abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

Allgemein

Bei Patienten, deren vaskulärer Tonus und die Nierenfunktion hauptsächlich von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig sind (z.B. Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankungen, einschliesslich Nierenarterien-Stenose), wurden bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Arzneimitteln, die auf dieses System wirken, Veränderungen wie akute Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder selten akute Niereninsuffizienz beobachtet.

Wie bei allen Antihypertonika kann eine exzessive Blutdrucksenkung bei Patienten mit einer ischämischen Herzkrankheit oder arteriosklerotisch zerebrovaskulären Erkrankungen zu einem Myokardinfarkt oder einem Schlaganfall führen.

Schwangerschaft

Die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist nicht während einer Schwangerschaft zu beginnen. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten nicht als unumgänglich angesehen wird, sind Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen auf alternative antihypertensive Behandlungen umzustellen, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzen.

Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sofort abzusetzen und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung zu beginnen (siehe «Kontraindikationen» und «Schwangerschaft/ Stillzeit»).

Gleichzeitige Therapie mit einem ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz

Bei Anwendung von Candesartan in Kombination mit einem ACE-Hemmer kann sich das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere Hypotonie, Hyperkaliämie und Abnahme der Nierenfunktion (einschliesslich eines akuten Nierenversagens), erhöhen (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Eine Dreifachkombination aus einem ACE-Hemmer, einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten und Candesartan wird ebenfalls nicht empfohlen. Solche Kombinationen sind nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck anzuwenden.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sind bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

Hämodialyse

Während der Dialyse kann der Blutdruck besonders sensibel auf eine AT1-Rezeptor Blockade aufgrund eines reduzierten Plasmavolumens und der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems reagieren. Deshalb ist bei Dialysepatienten Candesartan unter gründlicher Überwachung des Blutdrucks sorgfältig zu titrieren.

Hypotonie

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarter Diät, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Ein Volumen- und/oder Natriummangel sollte daher vor Anwendung von Candesartan ausgeglichen werden.

Falls eine Hypotonie auftritt, sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und falls nötig, sollte eine intravenöse Infusion, z.B. von physiologischer Kochsalzlösung 9 mg/ml (0.9%) verabreicht werden. Die Behandlung kann fortgesetzt werden, sobald sich der Blutdruck stabilisiert hat.

Primärer Aldosteronismus

Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Candesartan bei diesen Patienten nicht empfohlen.

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II- Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschliesslich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor- Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe «Interaktionen» und «Pharmakodynamik»).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck zu erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Eine Dreifachkombination aus einem ACE- Hemmer, einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten und Candesartan wird ebenfalls nicht empfohlen. Solche Kombinationen sollten nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck angewendet werden (siehe «Interaktionen»).

Patienten mit Nierenarterien-Stenose

Andere das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussende Arzneimittel wie ACE-Hemmer können bei Patienten mit einer bilateralen Nierenarterienstenose oder einer Stenose der Arterie einer Einzelniere die Blutharnstoff- und Serumkreatininwerte erhöhen. Dies könnte auch bei Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten auftreten.

Niereninsuffizienz

Wie bei anderen Wirkstoffen, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hemmen, können bei empfindlichen Patienten unter Candesartan Veränderungen in der Nierenfunktion erwartet werden.

Bei Hypertonikern mit schwerer Niereninsuffizienz, welche mit Candesartan behandelt werden, sollte eine periodische Überwachung des Kalium- und Kreatininspiegels in Betracht gezogen werden. Die Erfahrungen bei Patienten mit sehr schwerer Niereninsuffizienz oder mit Niereninsuffizienz im Endstadium sind gering (z.B. Kreatinin-Clearance <15 ml/min/1.73 m² BSA).

Die Nierenfunktion sollte bei Patienten mit Herzinsuffizienz periodisch überprüft werden. Während der Dosistitration wird eine Überwachung des Serumkreatinins und des Kaliums empfohlen.

Nierentransplantation

Es liegen beschränkte klinische Erfahrungen in der Anwendung von Candesartan bei Patienten mit einer Nierentransplantation vor.

Aorten- und Mitralklappen-Stenose oder obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Bei Patienten, die an einer hämodynamisch relevanten Aorten- oder Mitralklappen-Stenose oder an einer obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie leiden, ist wie bei der Anwendung anderer Vasodilatoren besondere Vorsicht geboten.

Hyperkaliämie

Die Einnahme von Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron System wirken, kann eine Hyperkaliämie verursachen.

Das Risiko eine Hyperkaliämie zu entwickeln, welche tödlich verlaufen kann, ist bei älteren Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Diabetikern sowie bei Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die den Kaliumspiegel erhöhen können und/oder bei Patienten mit zusätzlichen Komplikationen erhöht.

Bevor eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, in Betracht gezogen wird, sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden.

Die zu berücksichtigenden wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten einer Hyperkaliämie sind:

- Diabetes, eingeschränkte Nierenfunktion, Alter (>70 Jahre),
- Die Kombination mit einem oder mehreren Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen und/oder Präparate zur Kaliumergänzung.
- kaliumhaltige Präparate zur Salzsubstitution
- kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR, auch selektive COX-2-Hemmer), Heparin, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus, Trimethoprim,
- Zusätzliche Komplikationen, insbesondere Dehydratation, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose, Verschlechterung der Nierenfunktion, plötzliche Nierenerkrankung (z.B. durch Infektionskrankheiten), zelluläre Lyse (z.B. akute Ischämie der Gliedmassen, Rhabdomyolyse, ausgedehntes Trauma).

Eine engmaschige Kontrolle des Serumkaliumspiegels bei Risikopatienten wird empfohlen.

Anästhesie und operative Eingriffe

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten behandelt werden, kann auf Grund einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems während einer Anästhesie und operativen Eingriffen eine Hypotonie auftreten. Sehr selten kann die Hypotonie so schwerwiegend sein, dass die intravenöse Gabe von Flüssigkeit und/oder eines Vasopressors gerechtfertigt ist.

Amlodipin

Bei Patienten mit einer Leberinsuffizienz ist die Halbwertszeit von Amlodipin wie bei allen Calcium-Antagonisten verlängert. Da keine Dosisempfehlungen für diese Patienten bestehen, soll Amlodipin bei Leberinsuffizienz mit Vorsicht eingesetzt werden.

Kurz wirkende Calcium-Antagonisten vom 1,4-Dihydropyridin-Typ mit raschem Wirkungseintritt sind bei akutem Herzinfarkt und in den folgenden 30 Tagen aufgrund erhöhter Mortalität kontraindiziert. Ob dies auch für die Therapie mit langwirkenden Dihydropyridinen mit verzögertem Wirkungseintritt zutrifft, ist aufgrund der heutigen Datenlage fraglich. Daher sollte in diesem Zeitraum der Arzt über den Therapiebeginn entscheiden und die Patienten zu Beginn besonders sorgfältig überwachen.

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

In einer placebokontrollierten Langzeitstudie bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III und IV (ohne klinische Symptome oder objektive Befunde, welche auf eine zugrundeliegende ischämische Erkrankung hindeuten würden), hatte Amlodipin bei stabilen Dosen von ACE-Inhibitoren, Digitalis und Diuretika keinen Effekt auf die Gesamt- oder kardiovaskuläre Mortalität. In derselben Population trat unter Amlodipin signifikant häufiger ein Lungenödem auf, obschon kein signifikanter Unterschied bei der Inzidenz von Herzinsuffizienz-verschlechterungen, verglichen mit Placebo, vorlag.

Candesartan-Amlodipin-Mepha enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase- Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Interaktionen

In klinischen Studien wurden keine Wechselwirkungen zwischen den beiden Komponenten dieser fixen Wirkstoff-Kombinationen beobachtet.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Candesartan-Amlodipin-Mepha

Der blutdrucksenkende Effekt von Candesartan-Amlodipin-Mepha kann durch die gleichzeitige Anwendung anderer antihypertensiver Arzneimittel verstärkt werden.

Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potenzial

Basierend auf ihren pharmakologischen Eigenschaften ist davon auszugehen, dass die folgenden Arzneimittel wie z.B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva den blutdrucksenkenden Effekt aller Antihypertensiva einschliesslich Candesartan-Amlodipin-Mepha verstärken können. Weiter kann eine orthostatische Hypotension durch Alkohol verstärkt werden.

Kortikosteroide (systemische Anwendung)

Reduktion des antihypertensiven Effekts.

Die für die einzelnen Wirkstoffe Candesartan und Amlodipin identifizierten Interaktionen können auch unter der fixen Wirkstoff-Kombination auftreten.

Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Candesartan

In-vitro Interaktionsstudien weisen darauf hin, dass CYP2C9 und CYP3A4 durch Candesartan nicht gehemmt werden.

Basierend auf *in-vitro*-Daten werden *in-vivo* keine Interaktionen mit Arzneimitteln erwartet, deren Metabolismus von den Cytochrom P450 Isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4 abhängig ist.

Wirkstoffe, welche in pharmakokinetischen Studien in der Klinik untersucht wurden, sind unter anderem Hydrochlorothiazid, Warfarin, Digoxin, orale Kontrazeptiva (z.B. Ethinylestradiol/Levonorgestrel), Glibenclamid, Nifedipin und Enalapril. Interaktionen von klinischer Relevanz wurden in diesen Studien nicht festgestellt.

Da die am Metabolismus von Acenocoumarol und Phenprocoumon beteiligten Enzyme zum grössten Teil unbekannt sind und die Interaktion mit Candesartan cilexetil nicht untersucht wurde, ist bei der gleichzeitigen Einnahme von Candesartan cilexetil mit den genannten Antikoagulantien Vorsicht geboten. Eine engmaschige Kontrolle der Gerinnung (Prothrombinzeit) ist zumindest zu Beginn der Behandlung, bei Therapieabbruch und bei Dosisänderungen unerlässlich.

Wirkung von Candesartan auf andere Arzneimittel

Ein reversibler Konzentrationsanstieg an Lithium im Serum und Lithium-Toxizität wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium und ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptor Antagonisten inklusive Candesartan beobachtet. Die genaue Überwachung der Lithium-Konzentration im Serum bei

gleichzeitiger Anwendung wird daher empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Diuretika und Candesartan kann das Risiko von Lithiumtoxizität zusätzlich erhöht werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten inklusive Candesartan, zusammen mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) inklusive selektiven COX-2 Inhibitoren, Acetylsalicylsäure oder anderen nicht selektiven NSAR kann eine Verminderung der Blutdrucksenkung auftreten.

Die Kombination von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit NSAR kann zu einem erhöhten Risiko für die Verschlechterung der Nierenfunktion führen, bis hin zu akutem Nierenversagen. Insbesondere bei Patienten mit einer bestehenden Niereninsuffizienz können auch erhöhte Kaliumwerte im Serum auftreten. Die genannte Arzneimittelkombination besonders bei älteren Patienten sollte mit Vorsicht angewendet werden. Patienten sollen angemessen hydriert sein und die Nierenfunktion bei Beginn und während der Behandlung periodisch überwacht werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Candesartan

Die blutdrucksenkende Wirkung von Candesartan kann durch andere gleichzeitig verabreichte Antihypertensiva verstärkt werden.

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

(Siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».)

Die Bioverfügbarkeit von Candesartan wird durch die Nahrung nicht beeinflusst.

Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Amlodipin

Andere Antihypertensiva: Amlodipin kann zusammen mit Thiaziddiuretika, Alphablockern, Betablockern, ACE-Inhibitoren, Langzeit-Nitraten, sublingualem Nitroglycerin, nicht-steroidalen Antirheumatika, Antibiotika und oralen Antidiabetika verabreicht werden.

Aufgrund der synergistischen Wirkung von Amlodipin und anderen Antihypertensiva kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung bei einer Kombinationstherapie kommen.

Theophyllin, Ergotamin: Calcium-Antagonisten können mit dem Cytochrom-p450-abhängigen Metabolismus von Theophyllin und Ergotamin interferieren. Da bis anhin weder *in-vitro* noch *in-vivo* Interaktionsstudien mit Theophyllin bzw. Ergotamin und Amlodipin verfügbar sind, wird empfohlen, zu Beginn einer gleichzeitigen Verabreichung die Blutspiegel von Theophyllin oder Ergotamin regelmässig zu kontrollieren.

Grapefruit (-saft): Die Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird generell nicht empfohlen, da sich dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöhen und somit die blutdrucksenkende Wirkung verstärken kann. Ursache könnte ein genetischer Polymorphismus von CYP3A4, dem für den Metabolismus von Amlodipin hauptverantwortlichen Enzym sein. In einer Studie mit 20 gesunden Probanden wurde kein signifikanter Effekt von Grapefruitsaft auf die Pharmakokinetik von Amlodipin gefunden.

Dantrolen (Infusion): Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, bei denen ein erhöhtes Risiko für eine maligne Hyperthermie bekannt ist oder die wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Wirkung von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Simvastatin: Die wiederholte Anwendung von 10 mg Amlodipin in Kombination mit 80 mg Simvastatin führte im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Simvastatin zu einem Anstieg der Simvastatin-Plasmaspiegel um 77%. Die Dosierung von Simvastatin sollte bei Patienten, die Amlodipin erhalten, auf 20 mg pro Tag begrenzt sein.

Atorvastatin: Bei gleichzeitiger Verabreichung von mehreren Dosen Amlodipin (10 mg) mit Atorvastatin (80 mg) resultierten keine signifikanten Veränderungen der pharmakokinetischen Steady-State Parameter von Atorvastatin.

Digoxin: Untersuchungen an gesunden Probanden haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Amlodipin und Digoxin zu keinen Veränderungen der Digoxin-Plasmaspiegel oder der renalen Digoxin-Clearance führt.

Ethanol (Alkohol): Einzel- und Mehrfachdosen von Amlodipin (10 mg) hatten keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Ethanol.

Warfarin: Die Wirkung von Warfarin auf die Prothrombinzeit wurde bei gesunden männlichen Probanden durch die gleichzeitige Verabreichung von Amlodipin nicht signifikant verändert.

Ciclosporin: Es sind keine Studien zur Wechselwirkung von Ciclosporin und Amlodipin bei gesunden Probanden sowie bei anderen Populationen, mit Ausnahme von derjenigen nierentransplantierten Patienten, durchgeführt worden. Verschiedene Studien an nierentransplantierten Patienten haben gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und Amlodipin sich unterschiedlich auf die Talkonzentration von Ciclosporin auswirkt. Die Wirkung reicht vom Ausbleiben einer Veränderung bis zu einer durchschnittlichen Steigerung von 40%. Bei nierentransplantierten Patienten, die Amlodipin erhalten, sollte den Ciclosporin-Werten besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Tacrolimus: Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Amlodipin besteht ein erhöhtes Risiko für erhöhte Blutspiegel von Tacrolimus. Zur Vermeidung der Toxizität von Tacrolimus müssen bei Verabreichung von Amlodipin bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden, die Blutspiegel von Tacrolimus überwacht und die Dosis von Tacrolimus bei Bedarf angepasst werden.

Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren: mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus sind CYP3A4-Substrate. Amlodipin ist ein schwacher CYP3A4-Inhibitor. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit mTOR-Inhibitoren kann Amlodipin die Exposition von mTOR-Inhibitoren erhöhen.

Sonstige: *In-vitro* Untersuchungen mit Humanplasma zeigen, dass Amlodipin keinen Einfluss auf die Proteinbindung von Digoxin, Phenytoin, Cumarin, Warfarin oder Indometacin hat.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Amlodipin

Cimetidin: Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin und Cimetidin wird die Pharmakokinetik von Amlodipin nicht verändert.

Aluminium/Magnesium (Antazida): Die gleichzeitige Verabreichung von Aluminium/Magnesium Antazida und einer Einzeldosis Amlodipin hatte keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Amlodipin.

Sildenafil: Eine Einzeldosis von Sildenafil (100 mg) bei Personen mit essentieller Hypertonie hatte keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Amlodipin. Wenn Amlodipin und Sildenafil in Kombination verabreicht wurden, wirkte jeder Wirkstoff unabhängig seinen blutdrucksenkenden Effekt aus.

CYP3A4-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von 180 mg Diltiazem täglich und 5 mg Amlodipin führte bei älteren Hypertoniepatienten (69 bis 87 Jahre) zu einer Zunahme der systemischen Verfügbarkeit von Amlodipin um 57%. Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin bei gesunden Probanden (18 bis 43 Jahre) veränderte die systemische Verfügbarkeit von Amlodipin nicht signifikant (Anstieg der AUC um 22%). Starke CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) können die Plasmaspiegel von Amlodipin in stärkerem Ausmass erhöhen als Diltiazem. Die klinische Relevanz der genannten Beobachtungen ist unklar. Jedoch sollte Amlodipin in der Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren, v.a. bei älteren Patienten, mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Clarithromycin: Da Clarithromycin ein CYP3A4-Inhibitor ist, besteht bei Patienten, die Clarithromycin gemeinsam mit Amlodipin erhalten, ein erhöhtes Risiko für Hypotonie. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin und Clarithromycin ist eine engmaschige Beobachtung der Patienten angezeigt.

CYP3A4-Induktoren: Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte deshalb mit Vorsicht angewendet werden, wenn die Verabreichung gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren erfolgt.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

In Zusammenhang mit Candesartan-Amlodipin-Mepha:

Candesartan-Amlodipin-Mepha ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Candesartan

In der Schwangerschaft ist die Anwendung von Candesartan kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»). Patientinnen unter Candesartan-Behandlung müssen darauf hingewiesen werden, ehe sie eine Schwangerschaft planen, sodass mit dem behandelnden Arzt die angemessenen Optionen erörtert werden können. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, ist die Behandlung mit Candesartan sofort abzubrechen und gegebenenfalls eine alternative Therapie einzuleiten.

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten induzieren beim Menschen bekanntermassen toxische Effekte beim Fetus (Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und beim Neugeborenen (Niereninsuffizienz, Hypotonie, Hyperkaliämie).

Amlodipin

Bislang liegen keine Untersuchungen über die sichere Anwendung von Amlodipin bei schwangeren und stillenden Frauen vor.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien zeigten lediglich im mehrfach über der empfohlenen maximalen Humandosierung liegenden Bereich Effekte auf Geburt und Wehen (siehe «Präklinische Daten - Reproduktionstoxizität»).

Amlodipin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig notwendig.

Stillzeit

Candesartan-Amlodipin-Mepha

Candesartan-Amlodipin-Mepha ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Candesartan

Es ist nicht bekannt, ob beim Menschen Candesartan in die Muttermilch ausgeschieden wird. Bei der Ratte jedoch wurde Candesartan in der Milch gefunden. Candesartan darf während der Stillzeit nicht verabreicht werden. Um potentielle unerwünschte Wirkungen auf das zu stillende Kind auszuschliessen, wird empfohlen abzustillen, falls eine Behandlung mit Candesartan essentiell ist (siehe «Kontraindikationen»).

Amlodipin

Erfahrungen am Menschen zeigen, dass Amlodipin in die Muttermilch übergeht. Bei 31 stillenden Müttern mit schwangerschaftsinduziertem Bluthochdruck ergab sich ein medianes Amlodipin-Konzentrationsverhältnis von 0.85 (Milch/Plasma) nach Verabreichung von Amlodipin. Behandelt wurde mit einer Initialdosis von 5 mg Amlodipin 1x täglich, welche nach Bedarf angepasst wurde. Die mittlere, nach Körpergewicht angepasste Tagesdosis betrug 6 mg bzw. 98.7 µg/kg. Für den Säugling ergab sich durch das Stillen eine geschätzte Tagesdosis Amlodipin von 4.17 µg/kg.

Wird die Anwendung von Amlodipin während der Stillzeit notwendig, soll abgestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Informationen über die möglichen Auswirkungen von Candesartan-Amlodipin-Mepha auf die Fruchtbarkeit vor.

Candesartan

Tierversuche haben gezeigt, dass Candesartan cilexetil keine negativen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit bei Ratten hatte.

Amlodipin

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Amlodipin auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen (siehe «Präklinische Daten»).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit während der Behandlung mit Candesartan auftreten können. Amlodipin kann einen geringen oder mässigen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Wenn Patienten, welche Amlodipin einnehmen, unter Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Sehbeeinträchtigungen oder Übelkeit leiden, kann dies die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen. Vorsicht ist vor allem zu Beginn der Behandlung geboten.

Unerwünschte Wirkungen

Candesartan-Amlodipin-Mepha

Es wurden keine klinischen Studien mit Candesartan-Amlodipin-Mepha durchgeführt. Die Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen werden weiter unten beschrieben.

Die Nebenwirkungen, die bereits für eine der beiden Einzelsubstanzen (Candesartan oder Amlodipin) berichtet wurden, können auch mögliche Nebenwirkungen von Candesartan-Amlodipin-Mepha sein, selbst wenn sie in klinischen Studien oder nach Markteinführung nicht beobachtet wurden.

Die unerwünschten Wirkungen sind nach Organklassen und Häufigkeitsgraden gegliedert unter Berücksichtigung folgender Definitionen: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1000, <1/100); selten (≥1/10'000, <1/1000); sehr selten (<1/10'000).

Candesartan

Behandlung der Hypertonie

Kontrollierte klinische Studien haben gezeigt, dass Candesartan ein mit Placebo vergleichbares Nebenwirkungsprofil aufweist. Allgemein waren die unerwünschten Nebenwirkungen leicht und vorübergehend. Das Auftreten von unerwünschten Wirkungen hat keinen Zusammenhang mit Dosierung, Alter oder Geschlecht. Ein Absetzen der Behandlung infolge unerwünschter Wirkungen war bei Candesartan cilexetil (2.4 %) und Placebo (2.6 %) annähernd gleich.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Atemwegsinfektionen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hyperkaliämie*, Hyponatriämie.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Benommenheit/Schwindel, Kopfschmerzen.

Sehr selten: Schwindel.*

Funktionsstörungen der Gefässe und des Herzens

Häufig (nur bei Herzinsuffizienz-Patienten häufig): Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Husten*.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten: Nausea, intestinales Angioödem.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: erhöhte Leberenzymwerte, abnormale Leberfunktion oder Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr selten: Angioödem, Rash, Urtikaria, Pruritus.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebes- und Knochenkrankungen

Häufig: Rückenschmerzen.

Sehr selten: Arthralgie, Myalgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Niereninsuffizienz*, einschliesslich Nierenversagen bei empfindlichen Patienten (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Untersuchungen

Sehr selten: erhöhte Spiegel von Kreatinin, Harnstoff und Kalium*.

* Diese unerwünschten Wirkungen wurden bei Hypertonie-Patienten nach Markteinführung sehr selten beobachtet, häufig hingegen in klinischen Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Weitere unerwünschte Wirkungen, die während klinischen Hypertonie-Studien beobachtet wurden, sind: Brustschmerzen, Albuminurie, Fieber, Parästhesie, Tachykardie, Palpitationen, erhöhte Kreatinphosphokinasewerte, Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie, Hyperurikämie, Epistaxis, Ängstlichkeit, Depression, Dyspnoe, Hämaturie, Angina pectoris, Ödeme und Myokardinfarkt.

Kausale Zusammenhänge dieser unerwünschten Wirkungen mit Candesartan cilexetil sind unklar.

Labor

Im Allgemeinen hatte Candesartan keinen klinisch relevanten Einfluss auf die routinemässig bestimmten Laborwerte. Wie bei anderen Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zeigte sich ein geringes Absinken des Hämoglobins. Erhöhungen von Kreatinin, Harnstoff oder Kalium und eine Abnahme von Natrium wurden beobachtet.

Eine Zunahme von Serum-ALAT (S-GPT) wurde unter Candesartan etwas häufiger beobachtet als unter Placebo (1.3% vs. 0.5%). Für Hypertonie-Patienten, welche mit Candesartan behandelt werden, sind keine routinemässigen Laboruntersuchungen notwendig.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird eine periodische Überwachung des Serumkreatinins und des Kaliums empfohlen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Amlodipin

Amlodipin wird gut vertragen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Leukozytopenie, Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: allergische Reaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hyperglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression, Schlaflosigkeit, Stimmungsveränderungen (einschliesslich Angst).

Selten: Verwirrung.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Somnolenz.

Gelegentlich: Tremor, Geschmacksstörungen, Synkope, Hypoästhesien, Parästhesien.

Sehr selten: erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie.

Nicht bekannt: extrapyramidale Erkrankung.

Augenerkrankungen

Häufig: Sehbeeinträchtigungen (einschliesslich Diplopie).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus.

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen.

Gelegentlich: Arrhythmie (einschliesslich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern).

Sehr selten: Herzinfarkt.

Gefässerkrankungen

Häufig: Rötung im Gesicht.

Gelegentlich: Hypotonie.

Sehr selten: Vaskulitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe.

Gelegentlich: Husten, Rhinitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Abdominalschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Stuhlgewohnheiten (einschliesslich Durchfall und Verstopfung).

Gelegentlich: Erbrechen, Mundtrockenheit.

Sehr selten: Pankreatitis, Gastritis, Zahnfleisch-Hyperplasie.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatitis, Ikterus, erhöhte Leberenzyme (meistens begleitet durch Cholestase).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, Hyperhidrose, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria.

Sehr selten: Angioödem, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lichtempfindlichkeit.

Unbekannt: Toxische epidermale Nekrolyse.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Knöchelschwellungen, Muskelkrämpfe.

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Miktionsstörungen, Nykturie, Pollakisurie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Erektile Dysfunktion, Gynäkomastie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Ödeme (11.1%).

Häufig: Müdigkeit, Asthenie.

Gelegentlich: Schmerzen, Unwohlsein, Brustschmerzen.

Untersuchungen

Gelegentlich: Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELVIS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Es gibt keine Erfahrung mit einer Überdosierung mit der Fixdosis-Kombination Candesartan/Amlodipin beim Menschen.

Die vorhandenen Daten weisen darauf hin, dass eine schwere Überdosierung von Amlodipin zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicher Reflextachykardie führen kann. Deutliche und andauernde systemische Hypotonie bis hin zum Schock mit fatalem Ausgang wurde beschrieben. Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24-48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebungsmaßnahmen (einschliesslich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

Aufgrund pharmakologischer Überlegungen dürfte sich eine Überdosierung von Candesartan in Form einer Hypotonie und Schwindel manifestieren. In Einzelfällen mit Candesartan cilexetil in Dosen von bis zu 672 mg erholten sich die Patienten.

Behandlung

Wenn eine Hypotonie auftritt, sollte eine symptomatische Behandlung veranlasst und die lebenswichtigen Funktionen überwacht werden. Der Patient sollte in Rückenlage gebracht und die Beine sollten hochgelagert werden. Falls dies nicht ausreicht, sollte das Plasmavolumen mit einer Infusion, z.B. einer isotonischen Salzlösung, erhöht werden. Ein Sympathomimetikum kann verabreicht werden, wenn alle Massnahmen nicht ausreichen.

Candesartan kann durch Hämodialyse nicht ausgeschieden werden.

Durch die Verabreichung von Aktivkohle an gesunde Freiwillige direkt oder bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin konnte die Amlodipin-Absorption signifikant gesenkt werden.

Eine Magenspülung kann in gewissen Fällen hilfreich sein und ist unter den üblichen Sicherheitsvorkehrungen zu empfehlen.

Eine klinisch bedeutsame Hypotonie, bedingt durch Amlodipin-Überdosierung, verlangt Sofortmassnahmen zur Stützung des Herz-Kreislaufsystems: Häufige Überwachung der Herz- und Atemfunktionen, des zirkulierenden Volumens und der renalen Ausscheidung sowie Hochlagerung der unteren Extremitäten. Die Verabreichung vasokonstriktiver Pharmaka, kann zur Stützung des Gefässonus und des Blutdruckes hilfreich sein, sofern keine Kontraindikation für Vasokonstriktiva besteht. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann hilfreich sein zur Umkehrung des Effekts der Ca-Antagonisten.

Da Amlodipin stark proteingebunden ist, ist die Dialyse wahrscheinlich nicht wirksam.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

C09DB07

Wirkungsmechanismus

Candesartan-Amlodipin-Mepha vereint zwei antihypertensiv wirksame Komponenten mit sich ergänzenden Wirkmechanismen zur Kontrolle des Blutdrucks bei Patienten mit essentieller Hypertonie: Candesartan cilexetil, ein Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist, und Amlodipin, ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ.

Die Kombination dieser beiden Substanzen hat einen additiven antihypertensiven Effekt und bewirkt eine stärkere Blutdrucksenkung als jede der beiden Komponenten alleine.

Candesartan cilexetil

Wirkungsmechanismus

Angiotensin II ist das wichtigste vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt eine signifikante Rolle in der Pathophysiologie der Hypertonie, der Herzinsuffizienz und anderen kardiovaskulären Krankheiten. Es spielt auch eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Hypertrophie und von Endorgan-Schäden. Die wichtigsten physiologischen Effekte von Angiotensin II, wie Vasokonstriktion, Aldosteronstimulation, Regulierung des Salz- und Wasser-Haushaltes und Stimulation des Zellwachstums, werden über Typ 1 Rezeptoren (AT1) ausgelöst.

Candesartan cilexetil ist ein Prodrug, welches zur oralen Einnahme geeignet ist. Es wird während der Absorption im Gastrointestinaltrakt durch Esterhydrolyse schnell in die aktive Substanz Candesartan umgewandelt. Candesartan ist ein Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist, selektiv für AT1-Rezeptoren und ohne agonistische Aktivität. Candesartan weist eine feste Bindung zum und eine langsame Dissoziation vom Rezeptor auf.

Candesartan hemmt das ACE, welches Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt und Bradykinin abbaut, nicht. Da keine Wirkung auf den Abbau von Kininen oder den Metabolismus von anderen Substanzen wie Substanz P vorhanden ist, ist es unwahrscheinlich, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit Husten in Verbindung zu bringen. Dies wurde in kontrollierten klinischen Studien mit Candesartan im Vergleich zu ACE-Hemmern bestätigt. Candesartan bindet oder blockiert keine anderen Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, welche für die Herz-Kreislaufsteuerung von Bedeutung sind.

Die antagonistische Wirkung des Angiotensin II-(AT1)-Rezeptors resultiert in einem dosisabhängigen Anstieg des Renin-, Angiotensin I- sowie Angiotensin II-Plasmaspiegels. Die Aldosteron-Plasmakonzentration wird gesenkt.

Pharmakodynamik

Hypertonie

Erwachsene

Bei Hypertonie bewirkt Candesartan cilexetil eine dosisabhängige, langanhaltende Reduktion des arteriellen Blutdruckes. Die antihypertensive Wirkung ist zurückzuführen auf eine Verminderung des totalen peripheren Widerstandes, während die Herzfrequenz, das Schlagvolumen und das Herzminutenvolumen nicht beeinflusst werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ernsthafte oder übertriebene first-dose Hypotonie oder einen Rebound-Effekt nach Absetzen der Behandlung.

Nach Verabreichung einer Einzeldosis setzt die antihypertensive Wirkung im Allgemeinen innert 2 Stunden ein. Bei weiterführender Behandlung wird die maximale Blutdrucksenkung mit jeder Dosierung innerhalb 4 Wochen erreicht und kann mit einer Langzeitbehandlung aufrechterhalten werden. Candesartan cilexetil bewirkt eine wirkungsvolle Blutdrucksenkung während des gesamten 24 Stunden Dosierungsintervalls mit einem Trough/Peak-Verhältnis, welches eine einmal tägliche Verabreichung bestätigt. Candesartan cilexetil kann als Monotherapie oder bei ungenügendem Ansprechen in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln, wie Thiazid-Diuretika und Dihydropyridin-Kalziumantagonisten, eingenommen werden. Candesartan cilexetil ist unabhängig von Alter und Geschlecht bei allen Patienten gleich wirksam.

Candesartan cilexetil besitzt hämodynamische Effekte in der Niere. Es erhöht den renalen Blutfluss und hält die glomeruläre Filtrationsrate konstant oder erhöht diese, während der renale vaskuläre Widerstand und die Filtrationsfraktion reduziert werden.

Bei hypertensiven Patienten mit Typ-II-Diabetes mellitus zeigt eine 12-wöchige Behandlung mit Candesartan cilexetil 8 mg bis 16 mg keine Auswirkungen auf die Blutglucose oder das Lipidprofil.

In der SCOPE-Studie (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) wurden die Wirkungen einer antihypertensiven Behandlung mit Candesartan cilexetil auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, die kognitive Funktion und die Lebensqualität an 4'937 älteren Patienten (Alter 70-89 Jahre) mit Hypertonie (systolischer Blutdruck 160-179 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck 90-99 mmHg) untersucht.

Die Tabelle zeigt die Studienergebnisse für den primären Endpunkt (schwere kardiovaskuläre Ereignisse) und deren Komponenten. Beide Behandlungsschemata führten zu einer wirkungsvollen Senkung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks und waren im Allgemeinen gut verträglich. In beiden Studienarmen zeigte sich eine gute Aufrechterhaltung der kognitiven Funktion und der Lebensqualität.

	Patientenzahl mit einem ersten Ereignis			
	Candesartan cilexetil* (N=2477)	Kontrollgruppe* (N=2460)	Relatives Risiko (95% CI)	p-Wert
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	242	268	0.89 (0.75-1.06)	0.19
• kardiovaskuläre Mortalität	145	152	0.95 (0.75-1.19)	0.63
• nicht tödliche Schlaganfälle	68	93	0.72 (0.53-0.99)	0.04
• nicht tödliche Myokardinfarkte	54	47	1.14 (0.77-1.68)	0.52

* Jede vorherige antihypertensive Behandlung wurde vor der Randomisierung standardmässig auf Hydrochlorothiazid 12.5 mg einmal täglich eingestellt. Bei anhaltenden systolischen Blutdruckwerten ≥ 160 mmHg und/oder diastolischen Blutdruckwerten ≥ 90 mmHg wurde zusätzlich zur doppelblinden Studienmedikation (Candesartan cilexetil 8-16 mg oder Placebo einmal täglich) eine weitere antihypertensive Therapie verabreicht. Diese Zusatzbehandlung erhielten 49% der Patienten der Candesartan-cilexetil-Gruppe bzw. 66% der Patienten der Kontrollgruppe.

Herzinsuffizienz

In einer hämodynamischen Studie bei 174 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHF) und verringerter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Auswurfraction LVEF $\leq 40\%$) verringerte Candesartan cilexetil den systemischen Gefässwiderstand und den Lungenkapillardruck.

Die Wirkung von Candesartan auf Mortalität und Morbidität wurde in zwei multinationalen, placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien bei Herzinsuffizienz-Patienten (NYHA-Klasse II-IV und LVEF $\leq 40\%$), die entweder mit Candesartan (n=2028) oder einer Kombination aus Candesartan und ACE-Hemmer (n=2548) behandelt wurden, untersucht. Patienten unter einer optimalen Basistherapie wurden entweder auf Placebo oder Candesartan cilexetil randomisiert (titriert von 4 mg oder 8 mg einmal täglich auf 32 mg einmal täglich oder die höchste tolerierte Dosis, im Durchschnitt 23 mg) und im Mittel über 40 Monate beobachtet. Nach 6 Monaten Behandlung erhielten 60% der Patienten, die immer noch Candesartan cilexetil einnahmen (89%), die Zieldosis von 32 mg.

Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder erster Hospitalisierung aufgrund von chronischer Herzinsuffizienz wurde mit Candesartan (hazard ratio [HR] 0.77, 95% CI 0.67-0.89, $p < 0.001$) und mit Candesartan in Kombination mit einem ACE-Hemmer (HR 0.85, 95% CI 0.75-0.96, $p = 0.011$) signifikant gesenkt. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 23%, resp. 15%.

Auch der kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität oder erster Hospitalisierung aufgrund von chronischer Herzinsuffizienz wurde mit Candesartan (HR 0.80, 95% CI 0.70-0.92, $p = 0.001$) und Candesartan in Kombination mit einem ACE-Hemmer (HR 0.87, 95% CI 0.78-0.98, $p = 0.021$) signifikant reduziert.

Die Gesamtmortalität in der gepoolten Analyse beider Studien ergab HR 0.88, 95% CI 0.79-0.98, $p = 0.018$.

Die Behandlung mit Candesartan cilexetil führte zu einer Verbesserung der funktionellen NYHA-Klasse in beiden Studien ($p = 0.008$, resp. $p = 0.020$).

Amlodipin**Wirkungsmechanismus**

Der antihypertensive Effekt von Amlodipin beruht auf einer direkten relaxierenden Wirkung an den glatten Muskelzellen der Gefässe.

Die antiischämische Wirkung ist in ihrem genauen Mechanismus noch nicht völlig geklärt. Bekannt ist, dass Amlodipin über die folgenden zwei Wege Angina pectoris Anfälle verhindert:

1. Amlodipin erweitert periphere Arteriolen und reduziert auf diese Weise den totalen peripheren Widerstand («Afterload»), dem das Herz entgegenwirkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, senkt diese Entlastung den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
2. Der Wirkmechanismus von Amlodipin schliesst wahrscheinlich eine Dilatation der grossen Koronargefässe und der koronaren Arteriolen ein, und zwar sowohl in gesunden wie in ischämischen Zonen. Diese Gefässdilatation verbessert die Sauerstoffversorgung des Myokards bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal oder vasospastische Angina), und vermindert durch Rauchen induzierte koronare Vasokonstriktion.

Pharmakodynamik

Amlodipin verhindert den transmembranösen Einstrom von Ca-Ionen in die Herzmuskelzellen und die glatten Gefässmuskelzellen, d.h. Amlodipin blockiert die langsamen Kanäle («slow channel blocker»), bzw. es wirkt als Calciumantagonist.

Klinische Wirksamkeit

Bei Patienten mit Hypertonie führt die 1× tägliche Dosierung zu einer klinisch signifikanten Blutdrucksenkung während 24 h, sowohl im Liegen als auch im

Stehen. Die Wirkung tritt langsam ein.

Nach einmal täglicher Verabreichung von Amlodipin ist bei Anginapatienten die totale Belastungszeit, die Zeit bis zum Anfall sowie die Zeit bis zur Senkung von 1 mm des ST-Segments verlängert. Zudem ist die Anfallshäufigkeit und der Nitroglycerinbedarf reduziert.

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Hämodynamische Studien und auf Belastung basierende kontrollierte klinische Studien zeigten aufgrund der gemessenen Belastbarkeitstoleranz, der linksventrikulären Auswurfraction und der klinischen Symptomatologie, dass Amlodipin bei herzinsuffizienten Patienten der NYHA-Klassen II bis IV das klinische Bild nicht verschlechtert (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Pharmakokinetik

Absorption

Candesartan cilexetil

Nach oraler Verabreichung wird Candesartan cilexetil in die aktive Substanz Candesartan umgewandelt. Die durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Candesartan beträgt nach oraler Gabe einer Candesartan cilexetil-Lösung ungefähr 40%. Die relative Bioverfügbarkeit der Tablettenformulierung verglichen mit der Lösung ist ungefähr 34% bei sehr geringer Variabilität.

Die mittlere Peak-Serumkonzentration (C_{max}) wird 3 bis 4 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht. Die Candesartan Serumkonzentration nimmt im therapeutischen Dosierungsbereich mit steigender Dosierung linear zu. In der Pharmakokinetik von Candesartan wurden keine geschlechtsabhängigen Unterschiede beobachtet. Die Fläche unter der Serumkonzentration versus Zeitkurve (AUC) von Candesartan wird nicht signifikant durch Nahrung beeinflusst.

Amlodipin

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin nahrungsunabhängig gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen beträgt etwa 64 bis 80%.

Steady-State-Konzentrationen werden nach 7- bis 8-tägiger Anwendung erreicht.

Distribution

Candesartan cilexetil

Candesartan ist zu mehr als 99% an Plasmaproteine gebunden. Das sichtbare Verteilungsvolumen beträgt 0.1 l/kg.

Amlodipin

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro* konnte gezeigt werden, dass etwa 97.5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaeiweisse gebunden sind.

Metabolismus

Candesartan cilexetil

Candesartan wird hauptsächlich unverändert via Urin und Galle ausgeschieden und nur in geringem Mass durch hepatische Metabolisierung eliminiert (CYP2C9).

Amlodipin

Der Amlodipin-Metabolismus wird hauptsächlich durch die Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzyme 3A4 (Hauptweg) vermittelt. Die Amlodipin-Clearance ist gering und es wurden keine klinisch relevanten Interaktionen mit mässig starken CYP3A4-Inhibitoren (Diltiazem) oder Substanzen, die den Stoffwechsel über CYP3A4 induzieren, nachgewiesen. Interaktionsstudien mit stärkeren CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol oder Ritonavir) oder -induktoren (z.B. Rifampicin) wurden nicht durchgeführt.

Amlodipin wird grösstenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt.

Elimination

Candesartan cilexetil

Die terminale Halbwertszeit von Candesartan beträgt ungefähr 9 Stunden. Es gibt keine Kumulation nach mehrmaliger Verabreichung. Die totale Plasmaclearance von Candesartan beträgt ca. 0.37 ml/min/kg, mit einer renalen Clearance von ca. 0.19 ml/min/kg. Die renale Elimination erfolgt sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch aktive tubuläre Sekretion.

Nach einer oralen Verabreichung von ^{14}C -markiertem Candesartan cilexetil werden ungefähr 26% der Dosis im Urin als Candesartan und 7% als inaktiver Metabolit ausgeschieden. Ca. 56% der verabreichten Dosis werden in den Faeces als Candesartan und 10% als inaktiver Metabolit gefunden.

Amlodipin

Im Urin werden 10% der Substanz unverändert sowie 60% der Metaboliten ausgeschieden. Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Candesartan cilexetil

Erwachsene: Bei Patienten mit einer leichten bis mässigen Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score 6-9) wurde im Mittel eine Erhöhung von C_{max} um 64% und eine Erhöhung der AUC um 78% beobachtet.

Die Erfahrung bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen (Child-Pugh Score >9) und/oder Cholestase, welche mit Candesartan behandelt wurden, ist limitiert (siehe «Kontraindikationen»).

Nierenfunktionsstörungen

Candesartan cilexetil

Erwachsene: Bei Patienten mit einer schwachen bis mässigen Nierenfunktionsstörung wurden bei wiederholter Gabe eine um ca. 50% erhöhte C_{max} und um ca. 70% erhöhte AUC von Candesartan beobachtet, verglichen mit denjenigen mit einer normalen Nierenfunktion. Die terminale Halbwertszeit war jedoch nicht erhöht.

Bei Patienten mit einer stark verminderten Nierenfunktion wurden eine um ca. 50% erhöhte C_{max} und eine um ca. 110% erhöhte AUC beobachtet. Die terminale Halbwertszeit war bei diesen Patienten praktisch doppelt so hoch.

Bei Hämodialysepatienten verhält sich die Pharmakokinetik vergleichbar wie bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Ältere Patienten

Candesartan cilexetil

Bei älteren Patienten (über 65jährig) sind im Vergleich zu jüngeren Patienten C_{max} von Candesartan um ca. 50% und AUC um ca. 80% erhöht. Das Ansprechen des Blutdrucks und das Auftreten von unerwünschten Wirkungen nach einer Verabreichung von Candesartan cilexetil sind bei jüngeren und älteren Patienten vergleichbar.

Amlodipin

Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten gleich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der

Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz entsprachen den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Präklinische Daten

Die präklinischen Daten der Komponenten dieser fixen Kombination werden im Folgenden beschrieben.

Langzeittoxizität (bzw. Toxizität bei wiederholter Verabreichung)

Candesartan

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.

Mutagenität

Candesartan

Daten aus *in-vitro*- und *in-vivo*-Mutagenitätstests zeigen, dass Candesartan unter klinischen Bedingungen keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen hat.

Amlodipin

Mutagenitätsstudien zeigten keine Wirkstoff-bezogene Effekte weder auf Gen- noch auf Chromosomen-Ebene.

Karzinogenität

Candesartan

Es gab keine Hinweise auf eine Kanzerogenität.

Amlodipin

Bei Ratten und Mäusen wurden nach zweijähriger Behandlung mit Amlodipin in der Nahrung zu Konzentrationen, die eine tägliche Dosis von 0.5, 1.25 und 2.5 mg/kg/Tag lieferten, keine Anzeichen einer Kanzerogenität festgestellt. Die höchste Dosis (für Mäuse ähnlich wie, und für Ratten das doppelte* der maximalen empfohlenen klinischen Dosis von 10 mg auf mg/m² Basis) war nahe an der maximalen Toleranzdosis für Mäuse, nicht aber für Ratten.

Reproduktionstoxizität

Candesartan

In Tierstudien mit Candesartan-cilexetil wurden spätfetale und neonatale Nierenschäden festgestellt. Es wird angenommen, dass der zugrundeliegende Mechanismus pharmakologisch über die Wirkungen auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System vermittelt wird.

Amlodipin

Die Fertilität von Ratten wurde durch eine Amlodipin-Behandlung (Männchen während 64 Tagen und Weibchen während 14 Tagen vor der Paarung) bei Dosen bis zu 10 mg/kg/Tag (8fache* der maximalen empfohlenen Humandosis von 10 mg auf mg/m² Basis) nicht beeinflusst.

In Reproduktionsstudien zeigten Ratten, die mit Amlodipin behandelt worden waren (mit der 50-fachen der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis), einen verzögerten Geburtsbeginn und verlängerte Wehen.

* Basierend auf einem Patientengewicht von 50 kg.

Weitere Daten

Das Renin-Angiotensin-Aldosterone-System (RAAS) spielt eine entscheidende Rolle in der Entwicklung der Nieren. Bei jungen Mäusen konnte nachgewiesen werden, dass Blockaden im RAAS zu einer abnormalen Nierenentwicklung führen. Die Verabreichung von Arzneimitteln, die direkten Einfluss auf das RAAS haben, kann Auswirkungen auf die normale Nierenentwicklung haben. Daher darf Kindern unter 1 Jahr Candesartan nicht verabreicht werden.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

In der Originalverpackung und nicht über 30°C lagern. Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Zulassungsnummer

67656 (Swissmedic).

ZulassungsinhaberIn

Mepha Pharma AG, Basel.

Stand der Information

April 2025.

Interne Versionsnummer: 3.1

29907 / 09.05.2025

Produkt Beschreibung	Firma Kleinste Packung	Preis CHF	Abgabekat. Rückerstattungskat.
CANDESARTAN-AMLODIP Mepha Kaps 8mg/5mg + C09DB07 Candesartan und Amlodipin	Mepha Pharma AG Blister 28 Stk	32.25	B SL: normaler Selbstbehalt: 10% (LIM)
CANDESARTAN-AMLODIP Mepha Kaps 8mg/10mg + C09DB07 Candesartan und Amlodipin	Mepha Pharma AG Blister 28 Stk	35.95	B SL: normaler Selbstbehalt: 10% (LIM)

CANDESARTAN-AMLODIP Mepha Kaps 16mg/5mg + C09DB07 Candesartan und Amlodipin	Mepha Pharma AG Blister 28 Stk	33.70	B SL: normaler Selbstbehalt: 10% (LIM)
CANDESARTAN-AMLODIP Mepha Kaps 16mg/10mg + C09DB07 Candesartan und Amlodipin	Mepha Pharma AG Blister 28 Stk	37.45	B SL: normaler Selbstbehalt: 10% (LIM)