

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

CandeAmlo HEXAL 8 mg/5 mg Hartkapseln
CandeAmlo HEXAL 8 mg/10 mg Hartkapseln
CandeAmlo HEXAL 16 mg/5 mg Hartkapseln
CandeAmlo HEXAL 16 mg/10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

CandeAmlo HEXAL 8 mg/5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartancilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat).

CandeAmlo HEXAL 8 mg/10 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartancilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg Amlodipinbesilat).

CandeAmlo HEXAL 16 mg/5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartancilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat).

CandeAmlo HEXAL 16 mg/10 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartancilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg Amlodipinbesilat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

CandeAmlo HEXAL 8 mg/5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 101,95 mg Lactose-Monohydrat.

CandeAmlo HEXAL 8 mg/10 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 211,90 mg Lactose-Monohydrat.

CandeAmlo HEXAL 16 mg/5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat.

CandeAmlo HEXAL 16 mg/10 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

CandeAmlo HEXAL 8 mg/5 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapseln, Größe Nr. 3

Kapseloberteil: opak dunkelgelb

Kapselunterteil: opak weiß

Inhalt der Kapseln: weißes bis cremefarbenes Granulat

CandeAmlo HEXAL 8 mg/10 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapseln, Größe Nr. 1

Kapseloberteil: opak gelb mit schwarzem Aufdruck „AML 10“

Kapselunterteil: opak weiß mit schwarzem Aufdruck „CAN 8“

Inhalt der Kapseln: weißes bis cremefarbenes Granulat

CandeAmlo HEXAL 16 mg/5 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapseln, Größe Nr. 1

Kapseloberteil: opak hellgelb mit schwarzem Aufdruck „AML 5“

Kapselunterteil: opak weiß mit schwarzem Aufdruck „CAN 16“

Inhalt der Kapseln: weißes bis cremefarbenes Granulat

CandeAmlo HEXAL 16 mg/10 mg Hartkapseln
Hartgelatinekapseln, Größe Nr. 1
Kapseloberteil: opak weiß
Kapselunterteil: opak weiß
Inhalt der Kapseln: weißes bis cremefarbenes Granulat

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CandeAmlo HEXAL wird angewendet als Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit essenzieller Hypertonie, deren Blutdruck mit der gleichzeitigen Gabe von Amlodipin und Candesartancilexetil im selben Dosierungsbereich adäquat kontrolliert wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von CandeAmlo HEXAL beträgt 1 Hartkapsel pro Tag.
Die Patienten sollten die Stärke einnehmen, die ihrer bisherigen Behandlung mit Candesartan und Amlodipin als separate Präparate entspricht.

Die Fixdosiskombination ist für die Einleitung der Therapie nicht geeignet.
Falls eine Änderung der Dosierung erforderlich ist, sollte eine Titration mit den einzelnen Komponenten durchgeführt werden.

Die tägliche Maximaldosis von Amlodipin beträgt 10 mg und die tägliche Maximaldosis von Candesartancilexetil beträgt 32 mg.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine Dosiserhöhung sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Es stehen nur wenige Informationen für die Anwendung bei älteren Patienten zur Verfügung.

Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4)

Für Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßiger Nierenfunktionsstörung wird eine Überwachung der Kalium- und Kreatininwerte empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder mit Nierenfunktionsstörung im Endstadium ($Cl_{Kreatinin} < 15$ ml/min) sowie zur Hämodialyse liegen nur begrenzte Erfahrungswerte vor. Vorsicht ist geboten. Veränderungen der Amlodipin-Plasmakonzentrationen korrelieren nicht mit dem Grad der Beeinträchtigung der Nierenfunktion, daher wird die normale Dosis empfohlen. Amlodipin und Candesartancilexetil sind nicht dialysierbar.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollte CandeAmlo HEXAL mit Vorsicht angewendet werden. CandeAmlo HEXAL ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und/oder Cholestase (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CandeAmlo HEXAL bei Kindern unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
CandeAmlo HEXAL kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.
Es wird empfohlen, CandeAmlo HEXAL mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase
- Schock (einschließlich kardiogenen Schocks)
- schwere Hypotonie
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose)
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt
- Die gleichzeitige Anwendung von CandeAmlo HEXAL mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Candesartan

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs) 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 Abschnitte 4.3 und 4.6).

Nierenarterienstenose

Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, einschließlich Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs), können bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose bzw. Arterienstenose einer Einzelniere den Blutharnstoff und das Serumkreatinin erhöhen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Wie bei anderen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hemmenden Substanzen können bei anfälligen Patienten, die mit Candesartan behandelt werden, Veränderungen der Nierenfunktion erwartet werden.

Wenn Candesartan bei Bluthochdruck-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine regelmäßige Überwachung der Serumkalium und -kreatininspiegel empfohlen. Bei Patienten mit einer sehr schweren Nierenfunktionsstörung bzw. mit Nierenfunktionsstörung im Endstadium ($\text{Cl}_{\text{Kreatinin}} < 15 \text{ ml/min}$) liegen begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten sollte Candesartan vorsichtig und unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks titriert werden.

Die Beurteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte eine regelmäßige Bewertung der Nierenfunktion einschließen, insbesondere bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Während der Dosistitration von Candesartan wird die Überwachung des Serumkreatinins und -kaliums empfohlen. In klinischen Studien zur Herzinsuffizienz waren keine Patienten mit Serumkreatinin $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$) einbezogen worden.

Hämodialyse

Während der Dialyse kann der Blutdruck infolge des reduzierten Plasmavolumens und der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besonders empfindlich auf eine AT_1 -Rezeptorblockade reagieren. Deshalb sollte Candesartan bei Hämodialyse-Patienten unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks vorsichtig titriert werden.

Nierentransplantation

Über die Anwendung von Candesartan bei Patienten, bei denen vor Kurzem eine Nierentransplantation vorgenommen wurde, liegen keine Erfahrungen vor.

Hypotonie

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann unter der Behandlung mit Candesartan eine Hypotonie auftreten. Dies kann auch bei Hypertonie-Patienten mit intravaskulärem Volumenmangel vorkommen, z. B. bei jenen, die hoch dosierte Diuretika erhalten. Bei Behandlungsbeginn ist Vorsicht geboten, und es sollte versucht werden, den Volumenmangel zu beheben.

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 Abschnitte 4.5 und 5.1).

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 erfolgen.

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

Weitere Erkrankungen mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion überwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen (z. B. Patienten mit schwerer kongestiver Herzinsuffizienz oder renaler Grunderkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose), wurden akute Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder selten akutes Nierenversagen mit der Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

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

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf blutdrucksenkende Arzneimittel an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wirken. Deshalb wird die Anwendung von Candesartan bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Aorten- und Mitralklappenstenose (obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie)

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

Begleittherapie mit einem ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz

Das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere Hypotonie, Hyperkaliämie und verminderte Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) kann steigen, wenn Candesartan in Kombination mit einem ACE-Hemmer verwendet wird. Die Dreifachkombination aus einem ACE-Hemmer, einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten und Candesartan wird ebenfalls nicht empfohlen. Die Anwendung solcher Kombinationen muss unter Aufsicht eines Spezialisten sowie unter engmaschiger Überwachung von Nierenfunktion, Elektrolyten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker dürfen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Hyperkaliämie

Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die die Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), kann zu einer Erhöhung des Serumkaliums bei hypertensiven Patienten führen. Soweit erforderlich, sollte eine Kontrolle des Kaliums vorgenommen werden.

Bei Herzinsuffizienz-Patienten, die mit Candesartan behandelt werden, kann eine Hyperkaliämie auftreten. Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen.

Die Kombination eines ACE-Hemmers, eines kaliumsparenden Diuretikums (z. B. Spironolacton) und Candesartan wird nicht empfohlen und sollte nur nach sorgfältiger Beurteilung der möglichen Nutzen und Risiken in Erwägung gezogen 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 kann die Hypotonie so stark sein, dass die intravenöse Gabe von Flüssigkeiten und/oder Vasopressoren gerechtfertigt ist.

Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Candesartan behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). 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/Amlodipin abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

Amlodipin

Hypertensive Krise

Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten nicht bestätigt werden.

Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemen (siehe Abschnitt 5.1). Kalziumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher. Dosierungsempfehlungen wurden nicht festgelegt. Daher sollte CandeAmlo HEXAL bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

CandeAmlo HEXAL ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Dosierung nur mit Vorsicht erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Amlodipin kann bei diesen Patienten in üblichen Dosierungen angewendet werden. Zwischen dem Grad der Nierendysfunktion und den Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel besteht keine Korrelation. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Warnhinweise bezüglich Hilfsstoffe

CandeAmlo HEXAL enthält Lactose und Natrium.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

CandeAmlo HEXAL 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg, 16 mg/5 mg Hartkapseln:

Diese Arzneimittel enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel, d. h., sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Häufige Wechselwirkungen der Kombination

Es wurden keine Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu berücksichtigen

Andere Antihypertensiva

Die blutdrucksenkende Wirkung von CandeAmlo HEXAL kann durch die gleichzeitige Anwendung anderer Antihypertensiva gesteigert werden.

Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potenzial

Auf Grundlage der pharmakologischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass die folgenden Arzneimittel die blutdrucksenkende Wirkung aller Antihypertensiva, einschließlich CandeAmlo HEXAL, z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva, potenzieren können. Darüber hinaus kann eine orthostatische Hypotonie durch Alkohol verschlimmert werden.

Kortikosteroide (systemische Anwendung)

Verringerung der antihypertensiven Wirkung.

Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Candesartan

Substanzen, die in klinischen Pharmakokinetikstudien untersucht wurden, umfassen Hydrochlorothiazid, Warfarin, Digoxin, orale Kontrazeptiva (d. h. Ethinylestradiol/Levonorgestrel), Glibenclamid, Nifedipin und Enalapril. Es wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln festgestellt.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel oder andere Substanzen, die den Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin)

Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln (z. B. Heparin) kann den Kaliumspiegel erhöhen. Eine Überwachung des Kaliums sollte, soweit erforderlich, durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und ACE-Hemmern ist über reversible Anstiege der Serumlithium-Konzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Eine ähnliche Wirkung kann unter AIIRAs auftreten. Die Anwendung von Candesartan mit Lithium wird nicht empfohlen. Wenn sich die Kombination als notwendig erweist, wird eine sorgfältige Überwachung des Serumlithiumspiegels empfohlen.

NSARs

Wenn AIIRAs gleichzeitig mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSARs) (d. h. selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure [> 3 g/Tag] und nichtselektiven NSARs) verabreicht werden, kann es zu einer Abschwächung der antihypertensiven Wirkung kommen. Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von AIIRAs und NSARs zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion führen, einschließlich möglichen akuten Nierenversagens, und zu einem Anstieg des Serumkaliums, besonders bei Patienten mit bereits bestehender schlechter Nierenfunktion. Die Kombination sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht verabreicht werden.

Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, und eine Überwachung der Nierenfunktion sollte nach Beginn der Begleittherapie und in regelmäßigen Abständen danach in Betracht gezogen werden.

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

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Amlodipin

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide, wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

Clarithromycin ist ein Inhibitor von CYP3A4. Bei Patienten, die Clarithromycin zusammen mit Amlodipin erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Amlodipin wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen.

CYP3A4-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

Dantrolen (Infusion)

Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die Blutdrucksenkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel.

Tacrolimus

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Amlodipin besteht die Gefahr eines erhöhten Tacrolimus-Blutspiegels. Um die Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei mit Tacrolimus behandelten Patienten, die Amlodipin erhalten, der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und gegebenenfalls die Tacrolimussdosis angepasst werden.

Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren

mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus sind CYP3A-Substrate. Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Bei gleichzeitiger Anwendung von mTOR-Hemmern kann Amlodipin die Exposition der mTOR-Hemmer erhöhen.

Ciclosporin

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Ciclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt.

Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 bis 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Ciclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Ciclosporin vorgenommen werden.

Simvastatin

Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77 %igen Erhöhung der Simvastatin-Exposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, oder Warfarin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

CandeAmlo HEXAL wird im ersten Schwangerschaftstrimenon nicht empfohlen, da keine Daten zur Verfügung stehen und das Sicherheitsprofil für Amlodipin und Candesartan bisher nicht bestätigt werden konnte.

CandeAmlo HEXAL ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert aufgrund des enthaltenen Candesartan.

Candesartan

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs) wird im ersten Schwangerschaftstrimenon nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimenons vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen. Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon 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 Schwangerschaftstrimenon werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

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

Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher nicht bestätigt werden. In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Candesartan und Amlodipin in der Stillzeit vorliegen, wird CandeAmlo HEXAL 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.

Fertilität

Es gibt keine klinischen Studien zur Fertilität mit Candesartan/Amlodipin.

Amlodipin

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumblockern behandelt wurden, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

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

CandeAmlo HEXAL kann geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Bei Patienten, die eine antihypertensive Therapie erhalten, können gelegentlich Schwindel, Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Übelkeit und Müdigkeit auftreten. Dadurch wird die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt. Vor allem zu Beginn der Behandlung ist Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Fixdosiskombination

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt. Unten sind die Nebenwirkungen für die einzelnen Wirkstoffe zusammengefasst.

Nebenwirkungen, die bereits in Zusammenhang mit einer der Einzelkomponenten (Candesartan oder Amlodipin) berichtet wurden, sind auch mögliche Nebenwirkungen von CandeAmlo HEXAL, selbst wenn sie in klinischen Studien und nach Markteinführung nicht beobachtet wurden.

Candesartan

Behandlung der Hypertonie

In kontrollierten klinischen Studien waren die Nebenwirkungen leicht und vorübergehend. Die Gesamtinzidenz der unerwünschten Ereignisse zeigte keinen Zusammenhang mit der Dosis oder dem Lebensalter. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren unter Candesartancilexetil (3,1 %) und Placebo (3,2 %) ähnlich.

Bei einer zusammenfassenden Analyse von Daten aus klinischen Studien bei hypertensiven Patienten wurden Nebenwirkungen unter Candesartancilexetil definiert auf Basis der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen unter Candesartancilexetil, die mindestens 1 % höher war als die Häufigkeit, die unter Placebo beobachtet wurde. Gemäß dieser Definition waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Schwindel/Drehschwindel, Kopfschmerzen und Atemwegsinfektionen.

Tabelle 1 zeigt Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung.

Die Häufigkeitsangaben, die in den Tabellen des gesamten Abschnitts 4.8 angegeben werden, sind: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Atemwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten	Hyperkaliämie, Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel/Drehschwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr selten	Übelkeit, intestinales Angioödem

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
	Nicht bekannt	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	erhöhte Leberenzymwerte, abnormale Leberfunktionsstörungen oder Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr selten	Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr selten	Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Einschränkung der Nierenfunktion, einschließlich Nierenversagen bei anfälligen Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

Laborwerte

Wie bei anderen Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren zeigte sich ein geringfügiges Absinken des Hämoglobins. Bei Patienten, die Candesartancilexetil erhalten, ist üblicherweise keine routinemäßige Überwachung der Laborwerte erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird jedoch eine regelmäßige Überwachung der Serumkalium- und Serumkreatininspiegel empfohlen.

Amlodipin

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (**Tabelle 2**) der Behandlung sind Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, Hautrötung mit Wärmegefühl, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellungen, Ödeme und Müdigkeit.

In jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere aufgeführt.

Tabelle 2

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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	Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Depression
	Selten	Verwirrung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung)
	Gelegentlich	Tremor, Geschmacksstörungen, Synkope, Hypästhesien, Parästhesien
	Sehr selten	erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie
	Nicht bekannt	extrapyramidale Störung
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen (einschließlich Diplopie)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Herzkrankungen	Häufig	Palpitationen
	Gelegentlich	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardien und Vorhofflimmern)
	Sehr selten	Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hautrötung mit Wärmegefühl
	Gelegentlich	Hypotonie
	Sehr selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe
	Gelegentlich	Husten, Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)
	Gelegentlich	Erbrechen, Mundtrockenheit
	Sehr selten	Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Hepatitis, Ikterus, Anstieg hepatischer Enzyme*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
	Sehr selten	Angioödem, Erythema exsudativum multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit
	Nicht bekannt	toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur- und Bindegewbserkrankungen	Häufig	Knöchelschwellungen, Muskelkrämpfe
	Gelegentlich	Arthralgien, Myalgien, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Impotenz, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ödeme
	Häufig	Müdigkeit, Astenie
	Gelegentlich	Thoraxschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein
Untersuchungen	Gelegentlich	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

*meistens im Zusammenhang mit Cholestase

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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 Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <https://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zu beabsichtigten Überdosierungen bei Menschen vor.

Symptome

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass eine markante Überdosierung von Amlodipin zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise reflektorischer Tachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise andauernde systemische Hypotonie, einschließlich und bis hin zu Schock mit tödlichem Ausgang wurden berichtet. Basierend auf pharmakologischen Überlegungen ist die wichtigste Manifestation einer Überdosierung von Candesartan wahrscheinlich symptomatische Hypotonie und Schwindel. In Einzelfallberichten zu Überdosierungen (von bis zu 672 mg Candesartancilexetil) verlief die Erholung der Patienten ereignislos.

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.

Behandlung

Falls eine symptomatische Hypotonie auftreten sollte, müssen eine symptomatische Behandlung eingeleitet und die Vitalzeichen überwacht werden. Der Patient sollte in Rückenlage mit hochgelagerten Beinen gelagert werden. Wenn dies nicht ausreicht, muss das Plasmavolumen durch Infusion von z. B. physiologischer Natriumchloridlösung erhöht werden. Wenn die oben genannten Maßnahmen nicht ausreichen, können sympathomimetische Arzneimittel verabreicht werden.

Candesartan wird durch Hämodialyse nicht entfernt.

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems, einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung. Zur Wiederherstellung von Gefäßtonus und Blutdruck kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist.

Intravenös verabreichtes Kalziumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Kalziumkanalblockade von Nutzen sein. In einigen Fällen kann eine Magenspülung sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird.

Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht Erfolg versprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten und Kalziumkanalblocker

ATC-Code: C09DB07

CandeAmlo HEXAL kombiniert zwei antihypertensive Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zu kontrollieren: Candesartan gehört zur Arzneimittelklasse der Angiotensin-II-Antagonisten und Amlodipin zur Klasse der Kalziumantagonisten.

Die Kombination dieser Wirkstoffe hat einen additiven antihypertensiven Effekt, wodurch der Blutdruck stärker gesenkt wird als durch jede der Komponenten allein.

Candesartancilexetil

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 hauptsächlichen physiologischen Wirkungen von Angiotensin II, wie z. B. Vasokonstriktion, Aldosteronstimulation, Regulation der Salz- und Wasserhomöostase und Stimulation des Zellwachstums, werden über den Rezeptortyp 1 (AT₁) vermittelt. Candesartancilexetil ist ein Prodrug, das für die orale Anwendung geeignet ist. 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 AII-RA, der stark an den Rezeptor bindet und langsam von ihm dissoziiert. Es hat keine agonistische Aktivität.

Candesartan hemmt nicht das ACE, welches das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt und Bradykinin abbaut. Es hat keine Wirkung auf ACE und keine Potenzierung von Bradykinin oder Substanz P. In kontrollierten klinischen Vergleichsstudien mit Candesartan und ACE-Hemmern war die Inzidenz von Husten bei den Patienten, die Candesartancilexetil erhielten, geringer. Weder bindet Candesartan an noch blockiert es andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, die bekannterweise für die kardiovaskuläre Regulation bedeutend sind. Der Antagonismus des Angiotensin-II-(AT₁)-Rezeptors führt zu einem dosisabhängigen Anstieg der Plasma-Renin-Spiegel, Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel und zu einer Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentration.

Hypertonie

Bei Hypertonie bewirkt Candesartan eine dosisabhängige, lang anhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks. Die antihypertensive Wirkung beruht auf einem verminderten systemischen peripheren Widerstand, ohne reflektorische Zunahme der Herzfrequenz. Es gibt keinen Hinweis auf eine schwerwiegende oder überschießende First-Dose-Hypotonie oder einen Rebound-Effekt nach Beendigung 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 Dosierung die antihypertensive Wirkung normalerweise innerhalb von vier Wochen erreicht und bleibt bei einer Langzeittherapie erhalten. Gemäß einer Meta-Analyse war der durchschnittliche zusätzliche Effekt einer Dosiserhöhung von 16 mg auf 32 mg einmal täglich gering. Unter Berücksichtigung der interindividuellen Schwankung kann bei einigen Patienten eine überdurchschnittliche Wirkung erwartet werden. Candesartancilexetil einmal täglich bewirkt eine effektive und gleichmäßige Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit geringem Unterschied zwischen den maximalen und minimalen Effekten während des Dosierungsintervalls. Die antihypertensive Wirkung und die Verträglichkeit von Candesartan und Losartan wurden in zwei randomisierten Doppelblindstudien mit insgesamt 1.268 Patienten mit leichter bis mäßiger Hypertonie verglichen. Die minimale Absenkung des Blutdrucks (systolisch/diastolisch) 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, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Wenn Candesartancilexetil zusammen mit Hydrochlorothiazid verwendet wird, addiert sich die blutdrucksenkende Wirkung. Eine erhöhte antihypertensive Wirkung tritt auch dann ein, wenn Candesartancilexetil mit Amlodipin oder Felodipin kombiniert wird.

Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System blockieren, haben eine weniger ausgeprägte anti-hypertensive Wirkung bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe (üblicherweise eine Population mit niedrigen Reninspiegeln) als bei Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe. Dies ist ebenso für Candesartan der Fall. In einer offenen klinischen Studie mit 5.156 Patienten mit diastolischer Hypertonie war die Blutdrucksenkung während der Therapie mit Candesartan bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe signifikant geringer als bei Patienten mit nichtschwarzer Hautfarbe (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Candesartan steigert den renalen Blutfluss und hat entweder keinen Einfluss auf oder erhöht die glomeruläre Filtrationsrate, während der renale Gefäßwiderstand und die Filtrationsfraktion reduziert sind. In einer 3-monatigen klinischen Studie an hypertensiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 und Mikroalbuminurie reduzierte die anti-hypertensive Behandlung mit Candesartancilexetil die Albuminausscheidung im Urin (Albumin/Kreatinin-Quotient, Mittelwert 30 %; 95 % KI: 15-42 %). Es gibt gegenwärtig keine Daten zur Wirkung von Candesartan auf den Verlauf einer diabetischen Nephropathie.

Die Effekte von Candesartancilexetil 8–16 mg (durchschnittliche Dosis 12 mg) einmal täglich auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden in einer randomisierten klinischen Studie mit 4.937 älteren Patienten (70–89 Jahre alt; 21 % 80 Jahre oder älter) mit leichter bis mäßiger Hypertonie über einen Zeitraum von durchschnittlich 3,7 Jahren beobachtet (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Die Patienten erhielten Candesartancilexetil oder Placebo und zusätzlich nach Bedarf eine andere antihypertensive Behandlung. Der Blutdruck war in der Candesartan-Gruppe 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 im primären Endpunkt, schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Schlaganfall und nicht tödlicher Myokardinfarkt). In der Candesartan-Gruppe gab es 26,7 Ereignisse pro 1.000 Patientenjahre gegenüber 30,0 Ereignissen pro 1.000 Patientenjahre in der Kontrollgruppe (relatives Risiko 0,89; 95 % KI: 0,75 bis 1,06; $p = 0,19$).

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt. Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Amlodipin

Amlodipin ist ein Kalziumantagonist vom Dihydropyridin-Typ, der den Einstrom von Kalziumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Kalziumkanäle; Kalziumkanalblocker).

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der direkten Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt; es verringert die Ischämie jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

1. Periphere Arteriolen werden erweitert. Damit wird der periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
2. Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin eine Dilatation von koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina) verstärkt

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Patienten mit Hypertonie führt eine einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipin-Gabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die 1-mal tägliche Gabe eine Erhöhung der körperlichen Belastbarkeit, eine Verlängerung der Zeit bis zum nächsten Anfall und bis zur nächsten signifikanten ST-Streckensenkung sowie eine Abnahme der Anfallshäufigkeit und des Glyceroltrinitrat-Bedarfs.

Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder zu Veränderungen der Lipidwerte. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Hämodynamische Studien und kontrollierte klinische Belastungs-Studien an Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV zeigten, dass Amlodipin im Hinblick auf Belastungstoleranz, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik nicht zu einer klinischen Verschlechterung führte.

Eine Placebo-kontrollierte Studie („PRAISE“) an Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III bis IV, die Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmer erhielten, zeigte, dass Amlodipin nicht zu einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Herzinsuffizienz führte.

In einer Placebo-kontrollierten Follow-up-Langzeitstudie („PRAISE-2“) zu Amlodipin an Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde oder zugrunde liegende ischämische Erkrankung, gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, hatte Amlodipin keinen Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesamtmortalität. In derselben Patientenpopulation wurde Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen in Verbindung gebracht.

Studie zur präventiven Behandlung von Herzinfarkten („ALLHAT“)

In einer randomisierten, doppelblinden Morbiditäts-Mortalitätsstudie mit dem Titel „Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)“ wurden neuere medikamentöse Therapien für leichte bis mittelschwere Hypertonie verglichen: Amlodipin 2,5-10 mg/d (Kalziumkanalblocker) oder Lisinopril 10-40 mg/d (ACE-Hemmer) als First-Line-Therapien im Vergleich zu dem Thiazid-Diuretikum Chlortalidon 12,5-25 mg/d.

Insgesamt wurden 33.357 hypertensive Patienten im Alter von 55 Jahren oder älter randomisiert und durchschnittlich 4,9 Jahre lang beobachtet. Bei diesen Patienten lag mindestens ein zusätzlicher KHK-Risikofaktor vor, einschließlich: früherer Myokardinfarkt oder Schlaganfall (> 6 Monate vor Einschluß in die Studie) oder eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (insgesamt 51,5 %), Diabetes Typ-2 (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), linksventrikuläre Hypertrophie, diagnostiziert mit Elektrokardiogramm oder Echokardiographie (20,9 %), gegenwärtiges Zigarettenrauchen (21,9 %).

Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus tödlicher KHK und nichttödlichem Myokardinfarkt. Bezüglich des primären Endpunkts gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Amlodipin-basierten Therapie und der Chlortalidon-basierten Therapie: RR 0,98; 95 %-KI (0,90-1,07) $p = 0,65$.

Bei den sekundären Endpunkten war die Inzidenz von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines kombinierten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe signifikant höher als in der Chlortalidon-Gruppe (10,2 % gegenüber 7,7 %; RR 1,38; 95 %-KI [1,25-1,52] $p < 0,001$). Jedoch gab es zwischen der Amlodipin-basierten Therapie und der Chlortalidon-basierten Therapie keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität. RR 0,96; 95 %-KI [0,89-1,02] $p = 0,20$.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Candesartancilexetil

Resorption und Verteilung

Nach oraler Gabe wird Candesartancilexetil in die aktive Wirkform Candesartan umgewandelt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Candesartan beträgt nach einer oralen Candesartancilexetil-Lösung etwa 40 %. Die relative Bioverfügbarkeit der Kapselformulierung, verglichen mit der gleichen oralen Lösung, beträgt ca. 34 % mit sehr geringer Variabilität. Die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit der Hartkapsel beträgt daher 14 %. Die mittlere Serumhöchstkonzentration ($C_{\max}$) wird 3-4 Stunden nach Kapseleinnahme erreicht. Die Candesartan-Serumkonzentrationen

trationen steigen innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereichs mit steigenden Dosen linear an. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Candesartan wurden nicht beobachtet. Die Fläche unter der Serumkonzentration/Zeitkurve (AUC) von Candesartan wird durch Nahrung nicht signifikant beeinflusst. Candesartan wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (mehr als 99 %). Das apparente Verteilungsvolumen von Candesartan beträgt 0,1 l/kg. Die Bioverfügbarkeit von Candesartan wird durch Nahrung nicht beeinflusst.

Biotransformation und Elimination

Candesartan wird hauptsächlich unverändert über Urin und Galle und nur in einem geringfügigen Umfang durch den Leber-Metabolismus (CYP2C9) ausgeschieden. Vorhandene Interaktionsstudien zeigen keine Wirkungen auf CYP2C9 und CYP3A4. Basierend auf *In-vitro*-Daten, würden *in vivo* keine Wechselwirkungen mit Substanzen erwartet werden, deren Metabolismus von den Cytochrom-P450-Isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4 abhängig ist. Die terminale Halbwertszeit von Candesartan beträgt ca. 9 Stunden. Nach Mehrfachgabe kommt es nicht zu einer Akkumulation.

Die Gesamtplasma-Clearance von Candesartan beträgt ca. 0,37 ml/min/kg mit einer renalen Clearance von 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 ¹⁴C-markiertem Candesartancilexetil werden ungefähr 26 % der Dosis als Candesartan und 7 % als inaktiver Metabolit mit dem Urin ausgeschieden, während ungefähr 56 % der Dosis als Candesartan und 10 % als inaktiver Metabolit in den Faeces wiedergefunden werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Menschen (über 65 Jahre) sind C_{max} und AUC von Candesartan um ca. 50 % bzw. 80 % im Vergleich zu jungen Probanden erhöht. Das Ansprechen des Blutdrucks und die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen sind jedoch nach Verabreichung der Dosis von Candesartancilexetil bei jungen und älteren Patienten ähnlich (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion stiegen C_{max} und AUC von Candesartan während wiederholter Dosierung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um ca. 50 % bzw. 70 % an, $t_{1/2}$ blieb unverändert. Die entsprechenden Veränderungen bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion betrugen ca. 50 % bzw. 110 %. Die terminale $t_{1/2}$ von Candesartan war bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ungefähr verdoppelt. Die AUC von Candesartan bei Dialysepatienten war ähnlich der von Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion. Die AUC von Candesartan bei Patienten unter Hämodialyse war vergleichbar der von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz.

Eingeschränkte Leberfunktion

In zwei Studien, an denen Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung teilnahmen, zeigte sich in einer Studie ein Anstieg der mittleren AUC von Candesartan um ca. 20 %, in der anderen Studie um 80 % (siehe Abschnitt 4.2). Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Erfahrungen vor.

Amlodipin

Resorption und Verteilung

Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen beträgt etwa 64 bis 80 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaproteine gebunden sind. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Biotransformation und Elimination

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10 % der Substanz unverändert sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60 % erhöhten AUC führt.

Ältere Patienten

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 Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Folgenden sind die präklinischen Daten für die Komponenten dieser Fixdosiskombination zusammengestellt.

Candesartan

Unter klinisch relevanten Dosen gab es keine Hinweise auf eine abnorme systemische oder eine Zielorgan-Toxizität. In präklinischen Sicherheitsstudien hatte Candesartan in hohen Dosen bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen Wirkungen auf die Nieren und auf die Parameter der roten Blutkörperchen. Candesartan führte zu einem Rückgang der Parameter der roten Blutkörperchen (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Effekte auf die Nieren (wie z. B. interstitielle Nephritis, Tubulusvergrößerung, basophile Tubuli; erhöhte Plasmakonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin) wurden durch Candesartan hervorgerufen, was eine Folge der hypotensiven Wirkung sein könnte, welche zu Veränderungen der Nierendurchblutung führt. Darüber hinaus führte Candesartan zu Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen. Man nimmt an, dass diese Veränderungen durch die pharmakologische Aktivität von Candesartan verursacht werden. 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 Fetotoxizität beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.6).

In präklinischen Studien an normotensiven neugeborenen und jungen Ratten verursachte Candesartan eine Abnahme von Körpergewicht und Herzgewicht. Ebenso wie bei adulten Tieren ist davon auszugehen, dass diese Wirkungen durch die pharmakologische Wirkung von Candesartan verursacht sind. Bei der niedrigsten Dosis von 10 mg/kg lag die Exposition gegenüber Candesartan zwischen dem 12-Fachen und dem 78-Fachen der Exposition von Kindern im Alter von 1 bis < 6 Jahren, die Candesartancilexetil in einer Dosis von 0,2 mg/kg erhielten, sowie zwischen dem 7-Fachen und dem 54-Fachen der Exposition von Kindern im Alter von 6 bis < 17 Jahren, die Candesartancilexetil in einer Dosis von 16 mg erhielten. Da in diesen Studien kein NOEL identifiziert wurde, sind die Sicherheitsmarge für die Auswirkungen auf das Herzgewicht und die klinische Relevanz der Ergebnisse nicht bekannt.

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System spielt bei der *In-utero*-Entwicklung der Niere eine kritische Rolle. Eine Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führte bei sehr jungen Mäusen zu anormaler Nierenentwicklung. Die Verabreichung von Arzneimitteln, die direkt auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, kann die normale Nierenentwicklung beeinflussen. Deshalb sollten Kinder unter einem Jahr CandeAmlo HEXAL nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Daten aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Mutagenitätstests zeigen, dass Candesartan unter den Bedingungen einer klinischen Anwendung keine mutagenen oder klastogenen Aktivitäten ausübt.

Es gab keine Anzeichen auf Kanzerogenität.

Amlodipin

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Karzinogenese, Mutagenese

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebenso viel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

*Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

- Lactose-Monohydrat
- Maisstärke
- Carmellose-Calcium
- Macrogol 8000
- Hyprolose
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle (8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg)

- Chinolingelb (enthält Natrium) (E 104)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
- Titandioxid (E 171)
- Gelatine

Kapselhülle (16 mg/5 mg)

- Chinolingelb (enthält Natrium) (E 104)
- Titandioxid (E 171)
- Gelatine

Kapselhülle (16 mg/10 mg)

- Titandioxid (E 171)
- Gelatine

Schwarze Druckfarbe (16 mg/5 mg, 8 mg/10 mg)

- Schellack (E 904)
- Eisen(II,III)-oxid (E 172)
- Propylenglycol
- konzentrierte Ammoniaklösung
- Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

28, 56 oder 98 Hartkapseln in PA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen im Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

CandeAmlo HEXAL 8 mg/5 mg Hartkapseln
95494.00.00

CandeAmlo HEXAL 8 mg/10 mg Hartkapseln
95496.00.00

CandeAmlo HEXAL 16 mg/5 mg Hartkapseln
95495.00.00

CandeAmlo HEXAL 16 mg/10 mg Hartkapseln
95497.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 25. August 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 12. Juli 2021

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig