

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 2 mg - Tabletten	2 mg	Tablet	Oral anvendelse
Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 4 mg - Tabletten	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 8 mg - Tabletten	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 16 mg - Tabletten	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 32 mg - Tabletten	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Østrig	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 4 mg – Tabletten	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Østrig	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 8 mg – Tabletten	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Østrig	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 16 mg – Tabletten	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Østrig	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 32 mg – Tabletten	32 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelles Belgium	Atacand	2 mg	Tablet	Oral anvendelse
Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelles Belgium	Atacand	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelles Belgium	Atacand	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelles Belgium	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelles Belgium	Atacand	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Bulgarien	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Bulgarien	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Bulgarien	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Cypern	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Cypern	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Cypern	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Cypern	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Tjekkiet	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, United Kingdom	Atacand 4 mg	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Tjekkiet	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, United Kingdom	Atacand 8 mg	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Tjekkiet	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, United Kingdom	Atacand 16 mg	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Estland	AstraZeneca AB, Strängnäs vägen 44, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Estland	AstraZeneca AB, Strängnäs vägen 44, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Estland	AstraZeneca AB, Strängnäs vägen 44, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	2 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EØS</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 4 mg, comprimé sécable	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 8 mg, comprimé sécable	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 16 mg, comprimé sécable	16 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 32 mg, comprimé sécable	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 4 mg, comprimé sécable	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 8 mg, comprimé sécable	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 16 mg, comprimé sécable	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 32 mg, comprimé sécable	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Tyskland	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand 4 mg	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Tyskland	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand 8 mg	8mg	Tablet	Oral anvendelse
Tyskland	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand 16 mg	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Tyskland	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand PROTECT 32 mg Tabletten	32mg	Tablet	Oral anvendelse
Tyskland	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 2 mg Tabletten	2 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Tyskland	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 4 mg Tabletten	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Tyskland	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 8 mg Tabletten	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Tyskland	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 16 mg Tabletten	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Tyskland	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 32 mg Tabletten	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Grækenland	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	2 mg	Tablet	Oral anvendelse
Grækenland	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Grækenland	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Grækenland	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Grækenland	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Ungarn	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146 Hungary	Atacand	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Ungarn	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146 Hungary	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22, DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22, DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22, DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22, DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Irland	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	2 mg	Tablet	Oral anvendelse
Irland	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Irland	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Irland	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Irland	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	32 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EØS</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Irland	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 2 mg	2 mg	Tablet	Oral anvendelse
Irland	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 4 mg	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Irland	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 8 mg	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Irland	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 16 mg	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Irland	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 32 mg	32 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Italien	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	2 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	8mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 2 mg	2 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 4 mg	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 8 mg	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 16 mg	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 32 mg	32 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Letland	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Letland	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Litauen	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Litauen	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Litauen	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Litauen	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelles Belgium	Atacand	2 mg	Tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelles Belgium	Atacand	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelles Belgium	Atacand	8mg	Tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelles Belgium	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelles Belgium	Atacand	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Malta	AstraZeneca AB, Gärtunavägen, S-15185, Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Malta	AstraZeneca AB, Gärtunavägen, S-15185, Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 2, tabletten 2 mg	2 mg	Tablet	Oral anvendelse
Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 4, tabletten 4 mg	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 8, tabletten 8 mg	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 16, tabletten 16 mg	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 32, tabletten 32 mg	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Norge	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Norge	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	8mg	Tablet	Oral anvendelse
Norge	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Norge	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	32mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Polen	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen Sweden	Atacand	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Polen	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen Sweden	Atacand	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Polen	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen Sweden	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Polen	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen Sweden	Atacand	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	2 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand 32 mg	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	2 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Rumænien	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 8 mg	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Rumænien	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 16 mg	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Rumænien	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 32 mg	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Slovakiet	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 8 mg	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Slovakiet	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 16 mg	16 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Slovakiet	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 32 mg	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Slovenien	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 4 mg	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Slovenien	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 8 mg	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Slovenien	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 16 mg	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Slovenien	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 32 mg	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 4 mg comprimidos	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 8 mg comprimidos	8mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 16 mg comprimidos	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 32 mg comprimidos	32 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Spanien	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 4 mg comprimidos	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 8 mg comprimidos	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 16 mg comprimidos	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 32 mg comprimidos	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 4 mg comprimidos	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 8 mg comprimidos	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 16 mg comprimidos	16 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Spanien	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 32 mg comprimidos	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Sverige	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	2 mg	Tablet	Oral anvendelse
Sverige	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Sverige	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Sverige	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Sverige	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Sverige	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Sverige	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	8mg	Tablet	Oral anvendelse
Sverige	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Sverige	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	2 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	16 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Storbritannien	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	32 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 2 mg	2 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 4 mg	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 8 mg	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 16 mg	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 32 mg	32 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Storbritannien	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 2 mg	2 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 4 mg	4 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 8 mg	8 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 16 mg	16 mg	Tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 32 mg	32 mg	Tablet	Oral anvendelse

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF DET
EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF ATACAND OG TILKNYTTET DE NAVNE (SE BILAG I)

Atacand indeholder candesartan cilexetil, en angiotensinreceptorblokker (ARB), som er indiceret til behandling af essentiel hypertension hos voksne og voksne patienter med hjerterinsufficiens og systolisk dysfunktion i venstre ventrikel (venstre ventrikel ejektionsfraktion $\leq 40\%$), som tillægsbehandling til ACE-hæmmere (Angiotensin Converting Enzyme), eller når ACE-hæmmere ikke tåles.

Dette lægemiddel blev overvejet til harmonisering af produktresuméet, og der blev foretaget en indbringelse for at løse spørgsmål om afvigelser og harmonisere de nationalt godkendte produktinformationer (PI) i Europa.

Til harmoniseringsformål har CHMP vurderet de nationale produktinformationer, svar fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen og den foreliggende faglige viden.

Flere områder, hvor der var uenighed, blev drøftet, særligt pkt. 4.1, 4.2, 4.3 og 4.4 i produktresuméet. Andre afsnit blev også harmoniseret.

Afsnit 4.1 Terapeutiske indikationer

Indikationen hypertension

Indikationen hypertension var godkendt i alle medlemsstater. CHMP godkendte derfor ordlyden ”Essentiel hypertension”.

Indikationen hjerterinsufficiens

Indikationen hjerterinsufficiens var godkendt i alle medlemsstater. Imidlertid udelukkede den godkendte indikation i én medlemsstat patienter i New York Heart Association (NYHA)’s funktionsklasse IV.

CHMP drøftede rationalet for denne udelukkelse. På basis af tilgængelige data, herunder resultater fra undersøgelsesprogrammet CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity), som inkluderede patienter i NYHA-funktionsklasse II til IV, bemærkede udvalget, at der ikke er nogen grund til at udelukke patienter i NYHA-klasse IV. Det anerkendes, at der foreligger begrænsede data om denne population. Imidlertid viste en analyse af det primære sammensatte endpoint, kardiovaskulære dødsfald eller hospitalsindlæggelse på grund af hjerterinsufficiens hos NYHA-klassificerede undergrupper i undersøgelser med lav EF (CHARM-Alternative og CHARM-Added pooled, en del af CHARM programmet) risikorater under 1,0 til fordel for candesartan sammenlignet med placebo i hver af NYHA-undergrupperne.

Desuden var der ingen overbevisende indikation på, at resultaterne i nogen af de NYHA-klassificerede undergrupper var væsentlig anderledes end dem, som er beskrevet for den samlede population.

Yderligere er der ingen åbenlys biologisk årsag til, at patienter, som er klassificeret i NYHA-klasse IV, skulle reagere anderledes på candesartan end andre patienter, for eksempel dem som er klassificeret i NYHA-klasse III.

CHMP vurderede, at forholdet mellem fordele og risiko er positivt også for patienter i NYHA-klasse IV, og besluttede derfor ikke at udelukke disse patienter, som foreslået af European Society of Cardiology (ESC).

De vedtagne indikationer var:

Atacand er indiceret til:

- *Behandling af essentiel hypertension hos voksne.*
- *Behandling af voksne patienter med hjerterinsufficiens og systolisk dysfunktion i venstre ventrikel (venstre ventrikel ejektionsfraktion $\leq 40\%$) som tillægsbehandling til ACE-hæmmere, eller hvor ACE-hæmmere ikke tåles.*

Afsnit 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering ved hypertension

Den anbefalede startdosis og almindelige vedligeholdelsesdosis for candesartan er 8 mg. I de fleste medlemsstater var et dosisregime med en dosis på op til maksimalt 32 mg godkendt. Produktresuméet i én medlemsstat nævnte tilføjelse af en calciumblokker (CCB) som en yderligere alternativ strategi.

Dosen på 32 mg understøttes af undersøgelsesresultater hos hypertensive patienter og af en dosis-respons-analyse af *Karlson et al 2009*, som er publiceret for nylig. Patienter, som reagerer på monoterapi med candesartan i lavere doser med nogen nedsættelse af blodtrykket, kan have yderligere gavn af den fulde dosis på 32 mg. Af de nye ESH-retningslinjer (*Mancia et al 2007*) og retningslinjerne fra Joint National Committee (JNC) VII (*Chobanian et al 2003*) for behandling af hypertension fremgår det, at der kan være tale om stor gavn, selvom blodtryksreduktionen er lille, og det indledende blodtryk ligger under den traditionelle grænse, som definerer hypertension. Det bekræftes også i den seneste meta-analyse af *Law et al 2009*, som er baseret på randomiserede undersøgelser.

Nogle undersøgelser understøtter tilføjelse af en calciumblokker (CCB) som en yderligere strategi, (*Farsang et al 2001*, *Morgan and Anderson 2002* og *Lindholm et al 2003*). Henvisningen til en øget antihypertensiv effekt, når candesartan cilexetil kombineres med en CCB som amlodipin eller felodipin, var imidlertid ikke inkluderet i pkt. 4.2, men i pkt. 5.1.

CHMP mente, at de foreliggende kliniske data understøtter en dosis af candesartan på op til 32 mg til behandling af hypertension. En reference om, at candesartan også kan administreres sammen med andre antihypertensive stoffer, blev også inkluderet.

Afsnit om brug til særlige populationer som ældre, patienter med intravaskulær volumendepletering, patienter med nyre- og leverinsufficiens og etnisk sorte patienter blev også harmoniseret. CHMP mente ikke, at der var behov for en indledende dosisjustering hos ældre patienter over 75 år. Hos patienter med leverinsufficiens blev den indledende startdosis ændret fra 2 mg til 4 mg. Resultater fra to kliniske undersøgelser, som undersøgte den farmakokinetiske profil af candesartan hos patienter med leverinsufficiens, og publikationen af *Hoogkamer et al 1998*, hvor en startdosis på 12 mg blev anvendt, tyder på, at let til moderat leverinsufficiens ikke har nogen relevant effekt på farmakokinetikken for candesartan. Derfor var dosisjustering ikke nødvendig. Denne konklusion blev også bekræftet i en anden undersøgelse af en endnu højere startdosis.

Dosering ved hjersteinsufficiens

Doseringen for patienter med hjersteinsufficiens var den samme i alle medlemsstater. Den normale anbefalede startdosis af Atacand er 4 mg én gang dagligt. Optitrering til måldosen på 32 mg én gang dagligt (maksimumdosis) eller den højeste tolererede dosis sker ved at fordoble dosis i intervaller på mindst 2 uger.

Vedrørende samtidig behandling er den aktuelle behandlingsstandard ifølge ESC's retningslinjer for hjersteinsufficiens (ESC HF, 2008) en passende dosis af en betablokker og en ACE-hæmmer. Hvis disse stoffer ikke har tilstrækkelig effekt, kan det overvejes at tilføje en ARB eller kaliumsparende diuretikum.

Resultater fra CHARM-programmet viste tydelige fordele med hensyn til kardiovaskulær mortalitet og morbiditet for patienter med hjersteinsufficiens, som fik candesartan og samtidig medicin. Patienter, som blev behandlet med candesartan, en ACE-hæmmer og et kaliumsparende diuretikum, oplevede imidlertid en øget risiko for hyperkaliæmi. Patienter, som får denne kombinationsbehandling, skal monitoreres nøje og regelmæssigt. CHMP konkluderede derfor, at selvom candesartan kan administreres sammen med anden behandling for hjersteinsufficiens (inklusive ACE-hæmmere,

betablokkere, diuretika og digitalis eller en kombination heraf), kan forbindelsen mellem en ACE-hæmmer, et kaliumsparende diuretikum og candesartan ikke anbefales.

Afsnit 4.3 Kontraindikationer

Graviditet og amning

Produktresuméet indeholdt tidligere en fuld kontraindikation i alle graviditetens trimestre og ved amning.

CHMP/PhVWP's rapport om brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA'er) i graviditetens første trimester (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007) tyder imidlertid på, at en kontraindikation i graviditetens første trimester ikke er retfærdiggjort. Brug af angiotensin II-receptorantagonister i graviditetens første trimester anbefales ikke.

AIIRA'er er kontraindiceret under andet og tredje trimester af graviditeten.

CHMP var også enige i inklusionen af en kontraindikation hos patienter med overfølsomhed over for candesartan eller over for et eller flere af hjælpestofferne og hos patienter med svært nedsat leverfunktion og/eller cholestase.

Afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Advarsler vedrørende nyreinsufficiens, samtidig behandling med en ACE-hæmmer ved hjerterinsufficiens, hæmodialyse, nyrearteriestenose, nyretransplantation, hypotension, anæstesi og operation, aorta- og mitralklapstenose, primær hyperaldosteronisme og hyperkaliæmi blev harmoniseret. I overensstemmelse med ovenstående kan der opstå hyperkaliæmi hos patienter med hjerterinsufficiens, som behandles med candesartan. Derfor anbefales periodisk monitorering af serumkalium, og kombinationen af en ACE-hæmmer, et kaliumsparende diuretikum og candesartan kan ikke anbefales og bør kun overvejes efter nøje evaluering af de potentielle fordele og risici.

Afsnit 4.6 Graviditet og amning

Baseret på den forelagte information har CHMP godkendt den harmoniserede tekst for angiotensin II-receptorantagonister som standardadvarsel uddybet af CHMP's arbejdsgruppe vedrørende lægemiddelovervågning for alle angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA): Brug af AIIRA'er anbefales ikke under graviditetens første trimester; brug af AIIRA'er er kontraindiceret under graviditetens andet og tredje trimester.

Afsnit 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

CHMP bemærkede, at der på basis af lægemidlets farmakologiske funktioner er en sandsynlig effekt på evnen til at føre motorkøretøj. Dette afsnit blev harmoniseret, således at det afspejler, at der kan forekomme "svimmelhed" og "træthed".

Afsnit 4.8 Bivirkninger

CHMP mente, at sikkerhedsinformationen ved hypertension og kronisk hjerterinsufficiens skal fremgå separat. Yderligere formulering, som adskiller fundene af uønskede hændelser (AE'er) i CHARM-programmet, blev inkluderet, fordi det illustrerer, at AE er mere almindeligt hos forsøgspersoner, som har fået andre lægemidler, som påvirker renin-angiotensin-systemet. I underafsnittet Efter Markedsføring blev hyppigheden "Meget sjælden" erstattet med hyppigheden "Ikke kendt", da hyppigheden efter markedsføringen ikke kunne estimeres, og i overensstemmelse med retningslinjerne for produktresuméet (september 2009).

Afsnit 4.9 Overdosering

Dette afsnit indeholdt de symptomatiske manifestationer af overdosis og anbefalinger om håndtering, hvis det forekommer.

Afsnit 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Afsnittet blev forkortet og harmoniseret under hensyntagen til den eksisterende faglige viden og i overensstemmelse med drøftelserne af andre afsnit i produktresuméet. I særdeleshed blev opdateringer overvejet om en mulig dosisøgning op til 32 mg, øget antihypertensiv effekt, når candesartan gives i kombination med andre lægemidler, inklusive hydrochlorothiazid og calciumblokkere som amlodipin eller felodipin. Fremlæggelsen af resultater af en undersøgelse om hypertension hos ældre blev også harmoniseret.

Vedrørende hjerteinsufficiens blev fremlæggelsen af resultater fra CHARM-programmet harmoniseret.

Andre afsnit af produktresuméet blev harmoniseret i overensstemmelse hermed.

Indlægsseddel og etikettering

Ændringerne i indlægssedlen og etiketteringen tager højde for relevante ændringer i produktresuméet.

CHMP vedtog således, baseret på bedømmelsen af forslag og svar fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og efter drøftelser i udvalget, at harmonisere sæt af produktinformationsdokumenter for Atacand og tilknyttede navne. Særligt blev indikationerne og de tilhørende doseringsanbefalinger, kontraindikationer og særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen harmoniseret.

På baggrund af ovenstående anser CHMP benefit/risk-forholdet for Atacand for positivt og de harmoniserede produktinformationsdokumenter som egnede til godkendelse.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

Ud fra følgende betragtninger:

- Formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen.

- Produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den fremsendte dokumentation og udvalgets faglige drøftelse -

anbefaler CHMP at ændre markedsføringstilladelserne for Atacand og tilknyttede navne (se bilag I). Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III.

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 2 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 4 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 8 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 16 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 32 mg tabletter

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

[Udfyldes nationalt]

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Atacand er indiceret til:

- Behandling af essentiel hypertension hos voksne.
- Behandling af voksne patienter med hjerteinsufficiens og nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel (venstre ventrikels ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 40 %) som tillægsbehandling til ACE-hæmmer, eller når ACE-hæmmer ikke tåles (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering ved hypertension

Anbefalet startdosis og sædvanlig vedligeholdelsesdosis er 8 mg Atacand én gang daglig. Størstedelen af den antihypertensive effekt opnås inden for 4 uger. Hos nogle patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende, kan dosis øges til 16 mg én gang daglig og op til maksimalt 32 mg én gang daglig. Behandlingen bør justeres afhængigt af respons på blodtryk. Atacand kan også administreres sammen med andre antihypertensiva. Tilføjelse af hydrochlorthiazid til forskellige doser Atacand har vist en additiv antihypertensiv virkning.

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis hos ældre patienter.

Patienter med nedsat intravaskulært volumen

En startdosis på 4 mg kan overvejes hos patienter med risiko for hypotension, som for eksempel patienter med muligt nedsat intravaskulært volumen (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Startdosis er 4 mg til patienter med nedsat nyrefunktion, inklusive patienter i hæmodialyse. Dosis bør justeres efter respons. Der er begrænset erfaring hos patienter med meget alvorlig eller slutstadium af nyreinsufficiens (kreatinin-clearance ($Cl_{\text{kreatinin}}$) <15 ml/minut) (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat leverfunktion

En startdosis på 4 mg én gang daglig anbefales til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Dosis kan justeres efter respons. Atacand er kontraindiceret hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion og/eller kolestase (se pkt. 4.3 og 5.2).

Sorte patienter

Den antihypertensive effekt af candesartan er lavere hos sorte patienter end hos ikke-sorte patienter. Som en konsekvens heraf kan der være større behov for optitrering af Atacand og anden samtidig behandling for at opnå blodtrykskontrol hos sorte patienter end hos ikke-sorte patienter (se pkt. 5.1).

Dosering ved hjerterinsufficiens

Sædvanlig anbefalet startdosis af Atacand er 4 mg én gang daglig. Titrering til måldosis på 32 mg én gang daglig (maksimaldosis) eller til den højst tolererede dosis foretages ved at fordoble dosis med intervaller på mindst 2 uger (se pkt. 4.4). Evaluering af patienter med hjerterinsufficiens bør altid inkludere vurdering af nyrefunktionen, herunder monitorering af serum-kreatinin og serum-kalium. Atacand kan anvendes sammen med anden behandling mod hjerterinsufficiens, inkluderende ACE-hæmmere, betablokkere, diuretika og digitalis eller en kombination af disse præparater. Kombination af en ACE-hæmmer, et kaliumbesparende diuretikum (for eksempel spironolacton) og Atacand anbefales ikke og bør kun overvejes efter omhyggelig evaluering af de mulige fordele og risici (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Særlige patientgrupper

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis til ældre patienter eller til patienter med nedsat intravaskulært volumen, nyreinsufficiens eller let til moderat leverinsufficiens.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Atacand i behandlingen af hypertension og hjerterinsufficiens hos børn fra fødslen til 18 år er ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Atacand bør tages én gang daglig med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Biotilgængeligheden af candesartan påvirkes ikke af fødeindtagelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for candesartancilexetil eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).

Stærkt nedsat leverfunktion og/eller kolestase.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat nyrefunktion

Som for andre lægemidler, der hæmmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan der forventes ændring i nyrefunktionen hos disponerede patienter, der behandles med Atacand.

Når Atacand anvendes til hypertensive patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales det at monitorere serum-kalium- og serum-kreatininniveauet regelmæssigt. Der er begrænset erfaring hos patienter med meget alvorlig eller slutstadium af nyreinsufficiens ($Cl_{\text{kreatinin}} < 15 \text{ ml/minut}$). Hos disse patienter bør Atacand titreres forsigtigt med omhyggelig monitorering af blodtrykket.

Evaluering af patienter med hjerterinsufficiens bør omfatte regelmæssig vurdering af nyrefunktionen, især hos ældre patienter på 75 år eller derover og hos patienter med nedsat nyrefunktion. Under dosistitreringen af Atacand anbefales det at monitorere serum-kreatinin og serum-kalium

regelmæssigt. Kliniske forsøg med hjerteinsufficiens inkluderede ikke patienter med serum-kreatinin > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

Samtidig behandling med ACE-hæmmer ved hjerteinsufficiens

Risikoen for bivirkninger, specielt nedsat nyrefunktion og hyperkaliæmi, kan være øget, når candesartan anvendes i kombination med en ACE-hæmmer (se pkt. 4.8). Patienter i denne behandling bør monitoreres omhyggeligt og regelmæssigt.

Hæmodialyse

Under dialyse kan blodtrykket være særligt følsomt over for AT₁-receptorblokada på grund af reduceret plasmavolumen og aktivering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Atacand bør derfor titreres forsigtigt med omhyggelig monitorering af blodtrykket hos patienter i hæmodialyse.

Nyrearteriestenose

Andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, herunder angiotensin II-receptor-antagonister (AIIA), kan forårsage forhøjet serum-urinstof og serum-kreatinin hos patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til én nyre (hos patienter med kun en nyre).

Nyretransplantation

Der er ingen erfaring med anvendelse af Atacand hos patienter, der for nyligt har fået foretaget nyretransplantation.

Hypotension

Hypotension kan opstå hos patienter med hjerteinsufficiens i behandling med Atacand. Ligeledes kan der opstå hypotension hos hypertensive patienter med nedsat intravaskulært volumen, såsom patienter der behandles med høje doser diuretika. Der bør udvises forsigtighed ved behandlingens start, og det bør forsøges at korrigere for hypovolæmi.

Anæstesi og kirurgi

Hos patienter behandlet med angiotensin II-antagonister kan hypotension opstå under anæstesi og kirurgi på grund af blokering af renin-angiotensin-systemet. Meget sjældent kan hypotensionen være så alvorlig, at det nødvendiggør anvendelse af intravenøs væske og/eller vasopressorbehandling.

Stenose i aorta- og mitralklapper (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati)

Som for andre vasodilatorer er særlig forsigtighed indiceret hos patienter, der lider af hæmodynamisk relevant stenose i aorta- eller mitralklapper eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme responderer sædvanligvis ikke på antihypertensive lægemidler, der virker via hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Atacand anbefales derfor ikke til disse patienter.

Hyperkaliæmi

Samtidig anvendelse af Atacand og kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauerne (for eksempel heparin), kan medføre stigning i serum-kalium hos hypertensive patienter. Monitorering af serum-kalium bør foretages, når det er relevant.

Der kan opstå hyperkaliæmi hos patienter med hjerteinsufficiens, der behandles med Atacand. Regelmæssig monitorering af serum-kalium anbefales. Kombination af en ACE-hæmmer, et kaliumbesparende diuretikum (for eksempel spironolacton) og Atacand anbefales ikke og bør kun overvejes efter omhyggelig evaluering af de mulige fordele og risici.

Generelt

Hos patienter, hvis kardonus og nyrefunktion overvejende er afhængig af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (for eksempel patienter med alvorlig hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inkl.

nyrearteriestenose), har behandling med andre lægemidler, som påvirker dette system, været forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri eller i sjældne tilfælde akut nyresvigt. Muligheden for tilsvarende virkninger kan ikke udelukkes for AIIRA'er. Som for andre antihypertensive lægemidler kan en kraftig blodtryksreduktion hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller cerebrovaskulær iskæmisk lidelse resultere i myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Den antihypertensive virkning af candesartan kan forstærkes af lægemidler med blodtryks-sænkende effekt, uanset om disse er ordineret som antihypertensiva eller til andre indikationer.

Atacand indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Graviditet

Behandling med AIIRA'er bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat AIIRA-behandling anses for at være absolut nødvendig, bør patienter, der planlægger at blive gravide, skifte til alternativ antihypertensiv behandling med fastlagt sikkerhedsprofil ved brug under graviditet. Når graviditet er konstateret, bør behandling med AIIRA'er straks seponeres og anden behandling iværksættes, hvis det skønnes hensigtsmæssigt (se pkt. 4.3 og 4.6).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kemiske forbindelser, som er undersøgt i kliniske farmakokinetikstudier, inkluderer hydrochlorthiazid, warfarin, digoxin, orale kontraceptiva (dvs. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamid, nifedipin og enalapril. Der er ikke påvist klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner med disse lægemidler.

Samtidig anvendelse af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler (for eksempel heparin) kan øge kaliumniveauerne. Serum-kalium bør monitoreres, når det er relevant (se pkt. 4.4).

Reversible stigninger i serum-lithium-koncentrationer og toksicitet er blevet rapporteret ved samtidig brug af lithium og ACE-hæmmere. En tilsvarende virkning kan forekomme med AIIRA'er. Brug af candesartan samtidig med lithium anbefales ikke. Hvis samtidig behandling er nødvendig, anbefales omhyggelig monitorering af serum-lithium-niveauer.

Når AIIRA'er anvendes samtidigt med non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (f.eks. selektive COX-2 hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og non-selektive NSAID'er), kan den antihypertensive virkning svækkes.

Som for ACE hæmmere kan samtidig anvendelse af AIIRA'er og NSAID'er medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, inklusive mulig akut nyresvigt og en stigning i serum-kalium, især hos patienter med allerede nedsat nyrefunktion. Kombinationen bør administreres med forsigtighed, især hos ældre. Patienterne bør være velhydrerede, og monitorering af nyrefunktionen bør overvejes efter opstart af samtidig behandling og herefter periodisk.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Brug af AIIRA'er anbefales ikke i første trimester (se pkt. 4.4) og er kontraindiceret i andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske undersøgelser af risikoen for teratogenicitet ved behandling med ACE-hæmmere i første graviditetstrimester er inkonklusive, men en let forøget risiko kan ikke udelukkes. Selvom der ikke foreligger kontrollerede epidemiologiske data om risikoen ved AIIRA'er, kan der være lignende risici for denne gruppe lægemidler. Medmindre fortsat AIIRA-behandling anses for at være absolut nødvendig, bør patienter, der planlægger at blive gravide, skifte til alternativ antihypertensiv

behandling med fastlagt sikkerhedsprofil ved brug under graviditet. Når graviditet er konstateret, bør behandling med AIIRA'er straks seponeres, og anden behandling bør iværksættes, hvis det skønnes hensigtsmæssigt.

Det er kendt, at AIIRA-behandling i andet og tredje trimester forårsager human føtotoxicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

I tilfælde af eksponering for AIIRA'er i andet eller tredje graviditetstrimester anbefales det at foretage ultralydsscanning af nyrefunktion og kranie.

Børn, hvis mødre har taget AIIRA'er, skal overvåges nøje for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

Da der ikke foreligger oplysninger om brug af Atacand under amning, anbefales Atacand ikke. Andre behandlinger med bedre fastlagte sikkerhedsprofiler under amning anbefales, især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af candesartans virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det bør dog tages i betragtning, at der kan optræde svimmelhed og træthed under behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Behandling af hypertension

I kontrollerede kliniske undersøgelser var bivirkningerne milde og forbigående. Den samlede hyppighed af bivirkninger viste ingen sammenhæng med dosis eller alder. Seponering af behandling på grund af bivirkninger var ens for candesartancilexetil (3,1 %) og placebo (3,2 %).

I en samlet analyse af resultaterne fra kliniske forsøg med hypertensive patienter blev bivirkninger ved candesartancilexetil defineret på basis af en hyppighed, der var mindst 1 % højere for candesartancilexetil end for placebo. Ifølge denne definition var de hyppigst rapporterede bivirkninger svimmelhed, hovedpine og luftvejsinfektion.

Nedenstående tabel viser bivirkninger fra kliniske forsøg og erfaringer efter markedsføring.

Hyppighederne, der er anvendt i tabellerne i pkt. 4.8, er: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$) og Meget sjælden ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Luftvejsinfektion
Blod og lymfesystem	Meget sjælden	Leukopeni, neutropeni og agranulocytose
Metabolisme og ernæring	Meget sjælden	Hyperkaliæmi, hyponatriæmi
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed/vertigo, hovedpine
Mave-tarm-kanalen	Meget sjælden	Kvalme
Lever og galdeveje	Meget sjælden	Stigning i leverenzymmer, abnorm leverfunktion eller hepatitis
Hud og subkutane væv	Meget sjælden	Angioødem, udslæt, urticaria, kløe
Knogler, led, muskler og	Meget	Rygsmærter, artralgi, myalgi

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
bindevæv	sjælden	
Nyrer og urinveje	Meget sjælden	Nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt hos disponerede patienter (se pkt. 4.4)

Laboratoriefund

Generelt havde Atacand ingen indflydelse af klinisk betydning på laboratorieværdier målt rutinemæssigt. Som for andre hæmmere af renin-angiotensin-aldosteron-systemet er der set mindre fald i hæmoglobin. Det er normalt ikke nødvendigt rutinemæssigt at monitorere laboratorieparametre hos patienter, der behandles med Atacand. Dog anbefales regelmæssig monitorering af serum-kalium og serum-kreatinin hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Behandling af hjerteinsufficiens

Bivirkningsprofilen for Atacand hos patienter med hjerteinsufficiens stemte overens med lægemidlets farmakologi og patienternes sundhedsstatus. I det kliniske studieprogram CHARM, hvor Atacand i doser op til 32 mg (n=3.803) blev sammenlignet med placebo (n=3.796), seponerede 21,0 % i candesartancilexetil-gruppen og 16,1 % i placebo-gruppen behandlingen på grund af bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger var hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion. Disse bivirkninger var hyppigere hos patienter over 70 år, hos diabetikere og hos patienter, som fik andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, især en ACE-hæmmer og/eller spironolacton.

Nedenstående tabel viser bivirkninger fra kliniske forsøg og erfaringer efter markedsføring.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Blod og lymfesystem	Meget sjælden	Leukopeni, neutropeni og agranulocytose
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Hyperkaliæmi
	Meget sjælden	Hyponatriæmi
Nervesystemet	Meget sjælden	Svimmelhed, hovedpine
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypotension
Mave-tarm-kanalen	Meget sjælden	Kvalme
Lever og galdeveje	Meget sjælden	Stigning i leverenzymen, abnorm leverfunktion eller hepatitis
Hud og subkutane væv	Meget sjælden	Angioødem, udslæt, urticaria, kløe
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget sjælden	Rygsmærter, artralgi, myalgi
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt hos disponerede patienter (se pkt. 4.4)

Laboratoriefund

Hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion er almindelig hos patienter, der behandles med Atacand på indikationen hjerteinsufficiens. Regelmæssig monitorering af serum-kreatinin og serum-kalium anbefales (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Symptomer

Ud fra farmakologiske overvejelser vil hovedsymptomerne på overdosering sandsynligvis være hypotension og svimmelhed. I individuelle rapporter om overdosering (med op til 672 mg candesartancilexetil) kom patienterne sig uden komplikationer.

Behandling

Hvis symptomgivende hypotension skulle opstå, bør symptomatisk behandlingen institueres og vitale tegn monitoreres. Patienten bør anbringes i liggende stilling med benene løftet. Hvis dette ikke er tilstrækkeligt, bør plasmavolumen øges ved infusion af for eksempel isotonisk natriumchloridinfusionsvæske. Symptomatiske lægemidler kan gives, hvis ovennævnte tiltag ikke er tilstrækkelige.

Candesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation:

Angiotensin II-antagonist, ATC kode C09CA06

Angiotensin II er det primære vasoaktive hormon i renin-angiotensin-aldosteron-systemet og spiller en rolle i patofysiologien for hypertension, hjerteinsufficiens og andre kardiovaskulære sygdomme. Det har også en rolle i patogenesen af målorganets hypertrofi og beskadigelse. De vigtigste fysiologiske virkninger af angiotensin II, såsom vasokonstriktion, aldosteronstimulering, regulering af salt- og vandbalancen og stimulering af cellevæksten, medieres via type I- (AT_1 -) receptoren.

Candesartancilexetil er et prodrug egnet til oral anvendelse. Det omdannes hurtigt til den aktive substans, candesartan, via ester-hydrolyse i forbindelse med absorption fra mave-tarm-kanalen.

Candesartan er en AIIRA, selektiv for AT_1 -receptorer, med kraftig binding til og langsom dissociation fra receptoren. Det er uden agonist-aktivitet.

Candesartan hæmmer ikke ACE, som omdanner angiotensin I til angiotensin II og nedbryder bradykinin. Der er ingen virkning på ACE og ingen forstærkning af bradykinin eller substans P. I kontrollerede kliniske undersøgelser, hvor candesartan blev sammenlignet med ACE-hæmmere, var hyppigheden af hoste lavere hos patienter, der fik candesartancilexetil. Candesartan binder ikke til og blokerer ikke andre af de hormonreceptorer eller ionkanaler, der vides at spille en vigtig rolle i den kardiovaskulære regulering. Antagonismen af angiotensin II- (AT_1 -) receptorer resulterer i dosisrelaterede stigninger i plasma-renin-niveauerne, i angiotensin I- og angiotensin II-niveauerne og i et fald i plasma-aldosteron-koncentrationen.

Hypertension

Ved hypertension forårsager candesartan en dosisafhængig, langvarig reduktion i det arterielle blodtryk. Den antihypertensive virkning skyldes en nedsat systemisk perifer modstand uden reflektorisk stigning i hjerterefrekvensen. Der er ikke tegn på alvorlig eller kraftig hypotension efter første dosis eller rebound-effekt efter behandlingsophør.

Efter indgift af en enkelt dosis candesartancilexetil indtræder den antihypertensive virkning sædvanligvis inden for 2 timer. Ved fortsat behandling opnås størstedelen af blodtryksreduktionen, uanset dosis, i almindelighed i løbet af 4 uger og opretholdes under langtidsbehandling. I henhold til en meta-analyse er den gennemsnitlige additive effekt ved dosisøgning fra 16 mg til 32 mg én gang daglig lille. Under hensynstagen til den inter-individuelle variation kan der hos nogle patienter forventes en effekt, som er større end den gennemsnitlige effekt. Candesartancilexetil én gang daglig giver en effektiv og jævn blodtryksreduktion over 24 timer med lille variation mellem den maksimale effekt og daleffekten i løbet af dosisintervallet. Candesartans og losartans antihypertensive virkning og tolerabilitet blev sammenlignet i to randomiserede, dobbeltblindede forsøg hos i alt 1.268 patienter

med let til moderat hypertension. Trough blodtryksreduktionen (systolisk/diastolisk) var 13,1/10,5 mmHg ved 32 mg candesartancilexetil én gang daglig og 10,0/8,7 mmHg ved 100 mg losartankalium én gang daglig (forskellen i blodtryksreduktion var 3,1/1,8 mmHg, $p<0,0001/p<0,0001$).

Når candesartancilexetil gives samtidig med hydrochlorthiazid, er blodtryksreduktionen additiv. En øget antihypertensiv virkning kan også ses, når candesartancilexetil gives samtidig med amlodipin eller felodipin.

Lægemidler, der hæmmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet, har en mindre udtalt antihypertensiv virkning hos sorte patienter (en typisk lav-renin population) end hos ikke-sorte patienter. Dette gælder også for candesartan. I et åbent klinisk forsøg med 5.156 patienter med diastolisk hypertension, var blodtryksreduktionen med candesartan-behandling signifikant lavere hos sorte end hos ikke-sorte patienter (14,4/10,3 mmHg *versus* 19,0/12,7 mmHg; $p<0,0001/p<0,0001$).

Candesartan øger nyrenes blodgennemstrømning og er enten uden indflydelse på eller øger den glomerulære filtrationsrate, mens den renale karmodstand og filtrationsfraktion nedsættes. I en 3-måneders klinisk undersøgelse af hypertensive patienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri nedsatte den antihypertensive behandling med candesartancilexetil udskillelsen af albumin i urinen (albumin/kreatinin-ratio, middelværdi: 30 % med 95 % konfidensinterval: 15-42 %). Der foreligger for tiden ingen data vedrørende effekten af candesartan på progressionen til diabetisk nefropati.

Effekten af candesartancilexetil 8-16 mg (gennemsnitsdosis 12 mg) én gang daglig på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet blev undersøgt i et randomiseret klinisk forsøg med 4.937 ældre patienter (alder 70-89 år; 21 % 80 år eller derover) med let til moderat hypertension, fulgt i gennemsnitligt 3,7 år (SCOPE: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Patienterne fik candesartancilexetil eller placebo sammen med anden antihypertensiv behandling, som blev tillagt efter behov. Blodtrykket blev reduceret fra 166/90 til 145/80 mmHg i candesartan-gruppen og fra 167/90 til 149/82 mmHg i kontrolgruppen. Der var ingen statistisk signifikant forskel i det primære endepunkt, større kardiovaskulære hændelser (kardiovaskulær mortalitet, ikke-letalt slagtilfælde og ikke-letalt myokardieinfarkt). Der var 26,7 hændelser pr. 1.000 patientår i candesartan-gruppen *versus* 30,0 hændelser pr. 1.000 patientår i kontrolgruppen (relativ risiko: 0,89; 95 % konfidensinterval: 0,75-1,06; $p=0,19$).

Hjerteinsufficiens

Behandling med candesartancilexetil reducerer mortalitet, reducerer indlæggelser pga. hjerteinsufficiens og forbedrer symptomerne hos patienter med nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel som vist i CHARM-programmet (Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity).

CHARM var et placebo-kontrolleret, dobbeltblindet studieprogram hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens (CHF), NYHA-funktionsklasse II til IV, og bestod af tre separate studier: CHARM-Alternative (n=2.028) med patienter med LVEF ≤ 40 %, som pga. intolerans (hovedsageligt på grund af hoste, 72 %) ikke var i ACE-hæmmer behandling, CHARM-Added (n=2.548) med patienter med LVEF ≤ 40 % og behandlet med en ACE-hæmmer samt CHARM-Preserved (n=3.023) med patienter med LVEF > 40 %. Patienter i optimal CHF-behandling ved baseline blev randomiseret til placebo eller candesartancilexetil (titreret fra 4 mg eller 8 mg én gang daglig til 32 mg én gang daglig eller til højst tolererede dosis, gennemsnitsdosis var på 24 mg) og fulgt i en periode på gennemsnitligt 37,7 måned. Efter 6 måneders behandling havde 63 % af de patienter, som stadig fik candesartancilexetil (89 %), nået måldosis på 32 mg.

I CHARM-Alternative blev det sammensatte endepunkt, kardiovaskulær mortalitet eller første hospitalisering pga. kronisk hjerteinsufficiens, signifikant reduceret med candesartan sammenlignet med placebo, hazard ratio (HR) 0,77 (95 % konfidensinterval: 0,67-0,89; $p<0,001$). Det svarer til en relativ risikoreduktion på 23 %. 33,0 % af candesartan-patienterne (95 % konfidensinterval: 30,1-36,0) og 44 % af placebo-patienterne (95 % konfidensinterval: 37,0-43,1) oplevede dette endepunkt, absolut

forskel, 7,0 % (95 % konfidensinterval: 11,2-2,8). Det er nødvendigt at behandle 14 patienter i hele studiets varighed for at forhindre én patient i at dø af en kardiovaskulær hændelse eller i at blive indlagt for behandling af hjerteinsufficiens. Det kombinerede endepunkt, mortalitet af alle årsager eller første hospitalisering pga. kronisk hjerteinsufficiens, blev også signifikant reduceret med candesartan, HR 0,80 (95 % konfidensinterval: 0,70-0,92; $p=0,001$). 36,6 % af candesartan-patienterne (95 % konfidensinterval: 33,7-39,7) og 42,7 % af placebo-patienterne (95 % konfidensinterval: 39,6-45,8) oplevede dette endepunkt, absolut forskel 6,0 % (95 % konfidensinterval: 10,3-1,8). Både mortalitets- og morbiditets- (hospitalisering pga. kronisk hjerteinsufficiens) komponenterne af disse kombinerede endepunkter bidrog til candesartans positive effekt. Behandling med candesartancilexetil resulterede i en forbedret NYHA-funktionsklasse ($p=0,008$).

I CHARM-Added blev det kombinerede endepunkt, kardiovaskulær mortalitet eller første hospitalisering pga. kronisk hjerteinsufficiens, signifikant reduceret med candesartan sammenlignet med placebo, HR 0,85 (95 % konfidensinterval: 0,75-0,96; $p=0,011$). Det svarer til en relativ risikoreduktion på 15 %. 37,9 % af candesartan-patienterne (95 % konfidensinterval: 35,2-40,6) og 42,3 % af placebo-patienterne (95 % konfidensinterval: 39,6-45,1) oplevede dette endepunkt, absolut forskel 4,4 % (95 % konfidensinterval: 8,2-0,6). Det er nødvendigt at behandle 23 patienter i hele studiets varighed for at forhindre én patient i at dø af en kardiovaskulær hændelse eller i at blive indlagt for behandling af hjerteinsufficiens. Det kombinerede endepunkt, mortalitet af alle årsager eller første hospitalisering pga. kronisk hjerteinsufficiens, blev også signifikant reduceret med candesartan, HR 0,87 (95 % konfidensinterval: 0,78-0,98; $p=0,021$). 42,2 % af candesartan-patienterne (95 % konfidensinterval: 39,5-45,0) og 46,1 % af placebo-patienterne (95 % konfidensinterval: 43,4-48,9) oplevede dette endepunkt, absolut forskel 3,9 % (95 % konfidensinterval: 7,8-0,1). Både mortalitets- og morbiditetskomponenterne af disse sammensatte endepunkter bidrog til candesartans positive effekt. Behandling med candesartancilexetil resulterede i en forbedret NYHA funktionsklasse ($p=0,020$).

I CHARM-Preserved sås ingen statistisk signifikant reduktion i det kombinerede endepunkt, kardiovaskulær mortalitet eller første hospitalisering pga. hjerteinsufficiens, HR 0,89 (95 % konfidensinterval: 0,77-1,03; $p=0,118$).

Mortalitet af alle årsager var ikke statistisk signifikant, når den blev undersøgt separat i hver af de 3 CHARM-studier. Dog blev mortaliteten af alle årsager også opgjort i pooled data, CHARM-Alternative og CHARM-Added, HR 0,88 (95 % konfidensinterval: 0,79-0,98; $p=0,018$) og alle tre studier, HR 0,91 (95 % konfidensinterval: 0,83-1,00; $p=0,055$).

De gavnlige effekter af candesartan var de samme uanset alder, køn eller samtidig indtagelse af andre lægemidler. Candesartan var ligeledes effektivt hos patienter, der tog både betablokkere og ACE-hæmmere samtidig, og fordelene var til stede, uanset om patienterne fik de målsatte doser ACE-hæmmere, som anbefales i behandlingsguidelines eller ej.

Hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens og nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel ($LVEF \leq 40\%$) mindsker candesartan den systemiske vaskulære modstand og lungearterie-indkilingstrykket, øger plasma-renin-aktiviteten og angiotension II-koncentrationen og nedsætter aldosteron-niveauet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og distribution

Efter oral indgift omdannes candesartancilexetil til den aktive substans candesartan. Den absolutte biotilgængelighed af candesartan er ca. 40 % efter en oral opløsning af candesartan cilexetil. Den relative biotilgængelighed af tabletten sammenlignet med den orale opløsning er ca. 34 % med meget lille variabilitet. Den estimerede absolutte biotilgængelighed af tabletten er derfor 14 %. Den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration (C_{max}) nås i løbet af 3-4 timer efter tabletindtagelse. Serumkoncentrationen af candesartan stiger lineært med stigende doser inden for det terapeutiske dosisinterval. Der er ikke observeret nogen kønsrelateret forskel for candesartans farmakokinetik.

Arealet under kurven, der viser serumkoncentration over tid (AUC) for candesartan, påvirkes ikke signifikant af fødeindtagelse.

Candesartan er stærkt bundet til plasmaproteiner (> 99 %). Det tilsyneladende fordelingsvolumen for candesartan er 0,1 l/kg.

Biotilgængeligheden af candesartan påvirkes ikke af fødeindtagelse.

Metabolisme og elimination

Candesartan elimineres overvejende uomdannet via urinen og galden og omdannes kun i ringe grad via levermetabolisme (CYP2C9). Foreliggende interaktionsundersøgelser tyder ikke på nogen virkning på CYP2C9 og CYP3A4. Baseret på *in vitro* data forventes det ikke, at der vil opstå nogen interaktion *in vivo* med lægemidler, hvis metabolisme afhænger af cytokrom P450-isoenzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Den terminale $t_{1/2}$ for candesartan er ca. 9 timer. Der er ingen akkumulering efter gentagne doser.

Den totale plasma-clearance af candesartan er ca. 0,37 ml/min/kg med en renal clearance på ca. 0,19 ml/min/kg. Den renale elimination af candesartan sker såvel via glomerulær filtration som via aktiv tubulær sekretion. Efter en enkelt oral dosis af ^{14}C mærket candesartancilexetil udskilles ca. 26 % af dosis i urinen som candesartan og 7 % som en inaktiv metabolit, mens ca. 56 % af dosis genfindes i fæces som candesartan og 10 % som den inaktive metabolit.

Farmakokinetik hos særlige befolkningsgrupper

Hos ældre (> 65 år) er $C_{\max}$ og AUC for candesartan øget med henholdsvis ca. 50 % og 80 % i sammenligning med yngre forsøgspersoner. Alligevel er blodtryksreduktionen og hyppigheden af bivirkninger efter en given Atacanddosis ens hos yngre og ældre patienter (se pkt. 4.2).

Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion steg $C_{\max}$ og AUC for candesartan efter gentagne doseringer med henholdsvis ca. 50 % og 70 %, men $t_{1/2}$ var uændret i sammenligning med patienter med normal nyrefunktion. De tilsvarende ændringer hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion var henholdsvis ca. 50 % og 110 %. Den terminale $t_{1/2}$ for candesartan var omtrent fordoblet hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion. AUC for candesartan hos patienter i hæmodialyse var i samme størrelsesorden som den, der ses hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion.

I to forsøg, begge med patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, var der en stigning i gennemsnitlig AUC for candesartan på ca. 20 % i det ene forsøg og 80 % i det andet (se pkt. 4.2). Der er ingen erfaringer hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der var ingen tegn på unormal systemisk eller målorgantoksicitet ved klinisk relevante doser. I prækliniske sikkerhedsundersøgelser med høje doser påvirkede candesartan nyrerne og de røde blodlegemer hos mus, rotter, hunde og aber. Candesartan forårsagede en reduktion i parametre for de røde blodlegemer (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Virkninger på nyrerne (så som interstitiel nefritis, tubulær distension, basofile tubuli; øgede plasmakoncentrationer af urinstof og kreatinin) blev fremkaldt af candesartan og kunne være sekundære til den hypotensive effekt, der medfører ændringer i den renale blodgennemstrømning. Endvidere inducerede candesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler. Disse ændringer antages at være fremkaldt af de farmakologiske virkninger af candesartan. Det ser ikke ud til, at hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler har nogen relevans hos mennesker ved terapeutiske doser af candesartan.

Føtotoksicitet er observeret i den sene del af graviditeten (se pkt. 4.6).

Data fra *in vitro* og *in vivo* mutagenicitetsforsøg tyder på, at candersartan ikke vil udøve mutagen eller klastogen aktivitet ved klinisk anvendelse.

Der var intet tegn på karcinogenicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

[Udfyldes nationalt]

6.2 Uforligneligheder

[Udfyldes nationalt]

6.3 Opbevaringstid

[Udfyldes nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Udfyldes nationalt]

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

6.6 Regler for destruktions og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på {medlemslandets/lægemiddelagenturets navn} hjemmeside:

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON TIL BLISTER / KARTON TIL FLASKE / ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 2 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 4 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 8 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 16 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 32 mg tabletter

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

candesartancilexetil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

[Udfyldes nationalt]

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

[Udfyldes nationalt]

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

[Udfyldes nationalt]

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**Uperforeret folie, perforeret folie****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 2 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 4 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 8 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 16 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 32 mg tabletter

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

candesartancilexetil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**Uperforeret folie (7, 14, 28, 56 og 98 tabletter)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 2 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 4 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 8 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 16 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 32 mg tabletter

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

candesartancilexetil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Ma Ti On To Fr Lø Sø

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 2 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 4 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 8 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 16 mg tabletter
Atacand og tilhørende navne (se Bilag I) 32 mg tabletter

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

candesartancilexetil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Atacand til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Atacand
3. Sådan skal du tage Atacand
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Lægemidlets navn er Atacand. Det aktive stof er candesartancilexetil. Det tilhører en lægemiddelgruppe, der kaldes angiotensin II-receptor-antagonister. Det får dine blodårer til at slappe af og udvide sig. Dette medvirker til, at dit blodtryk falder. Det gør det også lettere for dit hjerte at pumpe blod rundt i hele kroppen.

Medicinen anvendes til:

- behandling af for højt blodtryk (hypertension) hos voksne patienter
- behandling af voksne patienter med hjertesvigt pga. nedsat hjertemuskelfunktion sammen med ACE-hæmmere, eller når ACE-hæmmere ikke kan anvendes. ACE-hæmmere (hæmmer det angiotensinkonverterende enzym) er en gruppe lægemidler, der anvendes til at behandle hjerteinsufficiens.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ATACAND

Tag ikke Atacand

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for candesartancilexetil eller et af de øvrige indholdsstoffer (se pkt. 6).
- hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten (det er også bedre at undgå Atacand tidligt i graviditeten, se afsnittet om graviditet).
- hvis du har en alvorlig leversygdom eller galdevejstillukning (problemer med at udskille galde fra galdeblæren).

Tal med lægen eller apoteket, før du tager Atacand, hvis du er usikker på, om ovenstående gælder for dig.

Vær ekstra forsigtig med at tage Atacand

Før og under behandling med Atacand skal du fortælle lægen:

- hvis du har hjerte-, lever- eller nyreproblemer eller er i dialysebehandling.
- hvis du for nylig har fået transplanteret en nyre.
- hvis du kaster op, har kastet meget op for nylig eller har diarré.
- hvis du har en sygdom i binyrerne, som kaldes Conn's syndrom (kaldes også primær hyperaldosteronisme).
- hvis du har lavt blodtryk.
- hvis du på noget tidspunkt har haft en hjerneblødning.
- hvis du tror, at du er (eller kan være) gravid. Atacand anbefales ikke tidligt i graviditeten, og du må ikke tage Atacand, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges på dette stadium (se afsnittet om graviditet).

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, vil lægen eventuelt se dig oftere og tage nogle prøver.

Hvis du skal opereres, skal du fortælle lægen eller tandlægen, at du tager Atacand. Det skyldes, at Atacand sammen med visse typer medicin til bedøvelse kan forårsage blodtryksfald.

Anvendelse til børn

Der er ingen erfaring med anvendelse af Atacand til børn (under 18 år). Derfor bør Atacand ikke gives til børn.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig.

Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Atacand kan påvirke den måde, anden medicin virker på, og anden medicin kan påvirke Atacand. Hvis du tager visse typer medicin, vil lægen eventuelt tage blodprøver indimellem.

Du skal især fortælle lægen, hvis du bruger noget af følgende medicin:

- Anden medicin mod forhøjet blodtryk, inklusive betablokkere, diazoxid og ACE-hæmmere så som enalapril, captopril, lisinopril eller ramipril.
- Non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID) så som ibuprofen, naproxen, diclofenac, celecoxib eller etoricoxib (medicin, som lindrer smerter og betændelseslignende tilstande).
- Acetylsalicylsyre (hvis du tager mere end 3 g dagligt) (medicin, som lindrer smerter og betændelseslignende tilstande).
- Kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger (medicin, som øger kaliumniveauet i blodet).
- Heparin (blodfortyndende medicin).
- Vanddrivende medicin (diuretika).
- Lithium (medicin mod psykiske lidelser).

Brug af Atacand sammen med mad og drikke (især alkohol)

- Du kan tage Atacand med eller uden mad.
- Når du får ordineret Atacand, skal du tale med lægen, inden du drikker alkohol. Alkohol kan bevirke, at du bliver utilpas eller svimmel.

Graviditet og amning

Graviditet

Du skal fortælle lægen, hvis du tror, du er (eller kan blive) gravid. Lægen vil normalt råde dig til at holde op med at tage Atacand, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid, og vil råde dig til at tage anden medicin i stedet for Atacand. Atacand anbefales ikke tidligt i graviditeten og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det anvendes efter den tredje måned i graviditeten).

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal til at begynde at amme. Atacand anbefales ikke til mødre, som ammer, og lægen kan vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle personer kan føle træthed og svimmelhed, når de er i behandling med Atacand. Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis dette er tilfældet for dig.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Atacand

Atacand indeholder lactose, som er en sukkerart. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE ATACAND

Tag altid Atacand nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Det er vigtigt at tage Atacand hver dag.

Du kan tage Atacand sammen med eller uden mad.

Synk tabletten med vand.

Forsøg at tage tabletten på det samme tidspunkt hver dag. Det vil hjælpe dig med at huske at tage tabletten.

Forhøjet blodtryk:

- Den sædvanlige dosis Atacand er 8 mg én gang dagligt. Afhængigt af virkningen på dit blodtryk kan lægen øge dosis til 16 mg én gang dagligt og op til 32 mg én gang dagligt.
- Hos nogle patienter, f.eks. patienter med lever- eller nyreproblemer eller patienter, der for nylig har mistet væske ved f.eks. opkastning eller diarré eller ved at tage vanddrivende medicin, kan lægen ordinere en lavere startdosis.
- Patienter med sort hudfarve kan have mindre virkning af denne type medicin, når den gives som den eneste blodtryksbehandling, og disse patienter kan have behov for en større dosis.

Hjerteinsufficiens:

- Den sædvanlige startdosis Atacand er 4 mg én gang dagligt. Lægen kan øge dosis ved at fordoble den med intervaller på mindst 2 uger op til 32 mg én gang daglig. Atacand kan tages sammen med anden hjertemedicin, og lægen vil beslutte, hvilken behandling der er bedst for dig.

Hvis du har taget for mange Atacand-tabletter

Kontakt omgående lægen eller apoteket, hvis du har taget flere Atacand, end lægen har foreskrevet.

Hvis du har glemt at tage Atacand

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du holder op med at tage Atacand

Dit blodtryk kan stige igen, hvis du holder op med at tage Atacand. Derfor må du ikke holde op med at tage Atacand uden først at tale med lægen.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Atacand kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Det er vigtigt, at du er opmærksom på, hvilke bivirkninger der kan forekomme.

Hold op med at tage Atacand og søg øjeblikkelig lægehjælp, hvis du oplever nogle af følgende overfølsomhedsreaktioner:

- vanskelighed ved at trække vejret med eller uden hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller hals
- hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller hals, hvilket kan give synkebesvær
- alvorlig hudkløe (med hævelser af huden)

Atacand kan medføre et nedsat antal hvide blodlegemer. Din modstandsdygtighed over for infektioner kan blive nedsat, og du bemærker måske træthed, infektion eller feber. Tal med lægen, hvis du oplever dette. Lægen vil måske tage blodprøver indimellem for at undersøge, om Atacand påvirker dit blod (agranulocytose).

Andre bivirkninger er:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter):

- Svimmelhedsfølelse/snurrende fornemmelse.
- Hovedpine.
- Luftvejsinfektion.
- Lavt blodtryk. Kan bevirke, at du føler dig utilpas eller svimmel.
- Ændringer i blodprøver:
 - Forhøjet kalium i blodet, især hvis du i forvejen har nyreproblemer eller hjertesvigt. Hvis dette er alvorligt, kan du mærke træthed, svaghedsfølelse, uregelmæssig hjerterytme eller en prikkende/sovende fornemmelse et sted på kroppen.
- Påvirkning af nyrefunktionen, især hvis du allerede har nyreproblemer eller hjertesvigt. I meget sjældne tilfælde kan der forekomme nyresvigt.

Meget sjældne bivirkninger (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000)

- Hævelse i ansigt, læber, tunge og/eller hals.
- Fald i antallet af røde eller hvide blodlegemer. Du kan bemærke træthed, infektion eller feber.
- Hududslæt, nældefeber.
- Kløe.
- Rygsmerter, smerter i led og muskler.
- Forandringer i leverfunktionen, inklusive leverbetændelse (hepatitis). Du bemærker eventuelt træthed, at din hud eller det hvide i dine øjne får en gullig farve eller influenzalignende symptomer.
- Kvalme.
- Ændringer i blodprøver:
 - Nedsat natriumniveau i blodet. Hvis dette er alvorligt, kan du mærke træthed, mangel på energi eller muskelkramper.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

[Udfyldes nationalt]

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Atacand efter den udløbsdato, som står på pakningen, blisterpakningen eller flasken. Udløbsdatoen (Exp.) er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Atacand indeholder:

[Udfyldes nationalt]

Udseende og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

{Fremstillers navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

Medlemsland	Navn
Belgien, Bulgarien, Cypern, Danmark, Estland, Finland, Frankrig, Grækenland, Holland, Irland, Island, Letland, Litauen, Luxembourg, Malta, Norge, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Slovenien, Spanien, Sverige, Storbritannien, Tjekkiet, Tyskland, Ungarn, Østrig	Atacand
Italien	Ratacand
Sverige	Racanda

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {MM/ÅÅÅÅ}.

[Udfyldes nationalt]