

## **BILAG III**

*PRODUKTRESUME, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL*

## ***PRODUKTRESUME***

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 8 mg/12,5 mg tabletter  
Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 16 mg/12,5 mg tabletter  
Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 32 mg/12,5 mg tabletter  
Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 32 mg/25 mg tabletter

[Se bilag I - udfyldes nationalt]

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

[Udfyldes nationalt]

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

[Udfyldes nationalt]

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Atacand Plus er indiceret til:

- Behandling af essentiel hypertension hos voksne patienter, hvis blodtryk ikke er optimalt kontrolleret med monoterapi med candesartancilexetil eller hydrochlorthiazid.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Dosering

Den anbefalede dosis Atacand Plus er én tablet én gang dagligt.

Dosistitrering med de individuelle komponenter (candesartancilexetil og hydrochlorthiazid) anbefales. Hvis det er klinisk relevant, kan et direkte skift fra monoterapi til Atacand Plus overvejes. Dosistitrering af candesartancilexetil anbefales ved skift fra hydrochlorthiazid-monoterapi. Atacand Plus kan administreres til patienter, hvis blodtryk ikke er optimalt kontrolleret med monoterapi med candesartancilexetil eller hydrochlorthiazid eller med Atacand Plus ved lavere doser.

Størstedelen af den antihypertensive effekt opnås almindeligvis inden for 4 uger efter påbegyndt behandling.

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter.

##### *Patienter med nedsat intravaskulært volumen*

Candesartancilexetil-dosen bør titreres hos patienter med risiko for hypotension, som f.eks. patienter med muligt nedsat intravaskulært volumen (en startdosis på 4 mg candesartancilexetil kan overvejes hos disse patienter).

##### *Patienter med nyreinsufficiens*

Loop-diuretika bør foretrækkes frem for thiazider til denne population. Dosistitrering af candesartancilexetil anbefales hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> legemsoverflade) før behandling med Atacand Plus (den anbefalede startdosis for candesartancilexetil er 4 mg til disse patienter). Atacand Plus er kontraindiceret hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal) (se pkt. 4.3).

##### *Patienter med leverinsufficiens*

Dosistitrering af candesartancilexetil anbefales hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion før behandling med Atacand Plus (den anbefalede startdosis for candesartancilexetil er 4 mg til disse patienter).  
Atacand Plus er kontraindiceret hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion og/eller kolestase (se pkt. 4.3).

#### Pædiatrisk population

Atacand Pluss sikkerhed og virkning hos børn i alderen op til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Indgivelsesmåde

Oral anvendelse.

Atacand Plus kan tages med eller uden mad.

Biotilgængeligheden af candesartan påvirkes ikke af mad.

Der er ingen klinisk signifikant interaktion mellem hydrochlorthiazid og mad.

#### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer, over for et eller flere af hjælpestofferne eller over for sulfonamidafledte aktive stoffer. Hydrochlorthiazid er et sulfonamidafledt aktivt stof.

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

Stærkt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal).

Stærkt nedsat leverfunktion og/eller kolestase.

Refraktær hypokaliæmi og hyperkalcæmi.

Arthritis urica.

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### *Nedsat nyrefunktion/nyretransplantation*

Loop-diuretika bør foretrækkes frem for thiazider til denne population. Når Atacand Plus anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales regelmæssig monitorering af kalium-, kreatinin- og urinsyreniveauer.

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

##### *Nyrearteriestenose*

Andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, herunder angiotensin II-receptor-antagonister (AIIRA'er), kan forhøje koncentrationen af urinstof i blodet og serumkreatinin hos patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en solitær nyre.

##### *Nedsat intravaskulært volumen*

Der kan forekomme symptomatisk hypotension hos patienter med nedsat intravaskulært volumen og/eller natriummangel, som beskrevet for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Atacand Plus bør derfor ikke bruges, før denne tilstand er blevet korrigeret.

##### *Anæstesi og kirurgi*

Der kan opstå hypotension under anæstesi og kirurgi hos patienter, der behandles med AIIRA'er, på grund af blokering af renin-angiotensin-systemet. Meget sjældent kan hypotensionen være så alvorlig, at det kræver anvendelse af intravenøs væske og/eller vasopressorbehandling.

##### *Leverinsufficiens*

Thiazider bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, da små ændringer i væske- og elektrolytbalancen kan udløse leverkoma. Der er ingen klinisk erfaring med Atacand Plus hos patienter med leverinsufficiens.

##### *Stenose i aorta- og mitralklapper (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati)*

Som det er tilfældet med andre vasodilatorer, bør særlig forsigtighed udvises hos patienter, der lider af hæmodynamisk relevant stenose i aorta- eller mitralklapper eller af obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

##### *Primær hyperaldosteronisme*

Patienter med primær hyperaldosteronisme responderer sædvanligvis ikke på antihypertensiva, der virker via hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Atacand Plus bør derfor ikke anvendes til denne patientgruppe.

### *Elektrolytforstyrrelse*

Der skal foretages bestemmelse af serumelektrolytter med passende intervaller. Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan forårsage væske- eller elektrolytforstyrrelser (hyperkalcaemi, hypokaliæmi, hyponatriæmi, hypomagnesiæmi og hypokloræmisk alkalose).

Thiaziddiuretika kan reducere udskillelsen af calcium i urinen og forårsage intermitterende og let forhøjede serum-calciumkoncentrationer. Udpræget hyperkalcaemi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider skal seponeres, inden der foretages undersøgelse af parathyreoideafunktionen.

Hydrochlorthiazid øger kaliumudskillelsen i urinen dosisafhængigt, hvilket kan medføre hypokaliæmi. Denne virkning af hydrochlorthiazid ser ud til at være mindre udtalt ved kombination med candesartancilexetil. Risikoen for hypokaliæmi kan være højere hos patienter med levercirrose, hos patienter med stor diurese, hos patienter med utilstrækkelig oral indtagelse af elektrolytter og hos patienter i samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH).

Behandling med candesartancilexetil kan forårsage hyperkaliæmi, især ved tilstedeværelse af hjerteinsufficiens og/eller nyreinsufficiens. Samtidig brug af Atacand Plus og kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller salterstatninger eller andre lægemidler, der kan øge serum-kalium (f.eks. heparinnatrium), kan forårsage stigning af serum-kalium. Der skal foretages monitorering af kalium efter behov.

Det er vist, at thiazider øger udskillelsen af magnesium i urinen, hvilket kan resultere i hypomagnesiæmi.

### *Metaboliske og endokrine virkninger*

Behandling med et thiaziddiuretikum kan nedsætte glucosetolerancen. Dosisjustering af antidiabetika, herunder insulin, kan være nødvendig. Latent diabetes mellitus kan blive manifest under thiazidbehandling. Stigning i kolesterol- og triglyceridniveauer har været relateret til behandling med thiaziddiuretika. Ved de doser, som Atacand Plus indeholder, er kun observeret minimal effekt. Thiaziddiuretika øger urinsyrekoncentrationen i serum og kan forårsage arthritis urica hos disponerede patienter.

### *Lysfølsomhed*

Der er rapporteret tilfælde af lysfølsomhedsreaktioner under brugen af thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis en lysfølsomhedsreaktion forekommer, anbefales det, at behandlingen seponeres. Hvis det er vigtigt at genoptage behandlingen, anbefales det, at de områder, der udsættes for sollys eller kunstig UVA-stråling, beskyttes.

### *Generelt*

Hos patienter, hvis kardonus og nyrefunktion overvejende afhænger af renin-angiotensin-aldosteron-systemets aktivitet (for eksempel patienter med alvorlig hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inkl. nyrearteriestenose), har behandling med lægemidler, der påvirker dette system, inkl. AIIRA'er, været forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri eller i sjældne tilfælde akut nyresvigt. Som ved ethvert antihypertensivt lægemiddel kan en kraftig blodtryksreduktion hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller aterosklerotisk cerebrovaskulær lidelse resultere i myokardieinfarkt eller apopleksi.

Overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid kan forekomme hos patienter både med og uden allergi eller astma i anamnesen, men er dog mere sandsynlige hos patienter med de nævnte sygdomme i anamnesen.

Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus har været rapporteret ved anvendelse af thiaziddiuretika.

Atacand Pluss antihypertensive virkning kan forstærkes af andre antihypertensiva.

Dette lægemiddel indeholder lactose som hjælpestof og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for arvelig 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 over til alternativ antihypertensiv behandling med fastlagt sikkerhedsprofil ved brug under graviditet. Ved påvisning af graviditet bør 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 stoffer, der er undersøgt i kliniske farmakokinetikstudier, inkluderer warfarin, digoxin, orale kontraceptiva (dvs. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamid og nifedipin. Der er ikke påvist klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner i disse studier.

Hydrochlorthiazids kaliumnedsættende effekt kunne forventes at blive forstærket af andre lægemidler, der er forbundet med kaliumtab og hypokaliæmi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, laksantia, amphotericin B, carbenoxolon, benzylpenicillinnatrium, salicylsyrederivater, steroider, ACTH).

Samtidig brug af Atacand Plus og kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller salterstatning eller andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauet i serum (f.eks. heparinnatrium), kan forårsage stigning i serum-kalium. Der skal foretages monitorering af kalium efter behov (se pkt. 4.4).

Diuretika-induceret hypokaliæmi og hypomagnesiæmi prædisponerer for den potentielt kardiotoxiske effekt af digitalis-glykosider og antiarytmika. Periodisk monitorering af serum-kalium anbefales, når Atacand Plus administreres sammen med sådanne lægemidler og med følgende lægemidler, der kan inducere torsades de pointes:

- Klasse Ia-antiarytmika (f.eks. quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
- Klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Visse antipsykotika (f.eks. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Andre (f.eks. bepridil, cisaprid, diphemanil, erytromycin i.v., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin i.v.)

Der er blevet rapporteret reversible stigninger i serum-lithium og -toksicitet ved samtidig indgift af lithium og ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-hæmmere eller hydrochlorthiazid. En tilsvarende virkning er indberettet for AIIRA'er. Candesartan og hydrochlorthiazid bør ikke anvendes sammen med lithium. Hvis kombinationen er nødvendig, anbefales tæt monitorering af serum-lithium.

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

Som med ACE-hæmmere kan samtidig anvendelse af AIIRA'er og NSAID'er medføre en øget risiko for forværring af nyrefunktionen, inklusive risiko for akut nyresvigt og en stigning i serum-kalium, især hos patienter med allerede svækket nyrefunktion. Kombinationen bør administreres med forsigtighed, især hos ældre. Patienter bør være tilstrækkeligt hydrerede, og monitorering af nyrefunktionen efter påbegyndelse af samtidig behandling og periodisk herefter bør overvejes. Den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekt af hydrochlorthiazid forringes af NSAID'er.

Colestipol og colestyramin reducerer absorptionen af hydrochlorthiazid.

Hydrochlorthiazid kan forstærke virkningen af ikke-depolariserende muskelrelaksantia (f.eks. tubocurarin).

Thiaziddiuretika kan øge calciumniveauet i serum på grund af formindsket udskillelse. Hvis det er nødvendigt at ordinere calciumtilskud eller D-vitamin, skal serum-calcium monitoreres og dosis justeres i overensstemmelse hermed.

Thiazider kan forstærke den hyperglykæmiske effekt af betablokkere og diazoxid.

Antikolinergika (f.eks. atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazid-typen ved at reducere den gastrointestinale motilitet og mavens tømningshastighed.

Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger af amantadin.

Thiazider kan reducere den renale ekskretion af cytotoxiske lægemidler (f.eks. cyclophosphamid, methotrexat) og potensere deres myelosuppressive effekt.

Ortostatisk hypotension kan forværres ved samtidig indtagelse af alkohol, barbiturater eller anæstetika.

Behandling med et thiaziddiuretikum kan påvirke glucosetolerancen negativt. Dosisjustering af antidiabetika, herunder insulin, kan være nødvendig. Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktacidose, der induceres af en eventuel nyreinsufficiens forårsaget af hydrochlorthiazid.

Hydrochlorthiazid kan eventuelt få arterieresponset på pressoraminer (f.eks. adrenalin) til at falde, men ikke tilstrækkeligt til at udelukke en pressoreffekt.

Hydrochlorthiazid kan øge risikoen for akut nyreinsufficiens, især ved høje doser iodholdige kontrastmidler.

Samtidig behandling med ciclosporin kan øge risikoen for hyperurikæmi og arthritis urica-lignende komplikationer.

Samtidig behandling med baclofen, amifostin, tricykliske antidepressiva eller antipsykotika kan potensere den antihypertensive effekt og forårsage hypotension.

#### **4.6 Graviditet og amning**

##### Graviditet

##### Angiotensin II-receptor-antagonister (AIIRA'er):

AIIRA'er bør ikke anvendes i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). AIIRA'er er kontraindiceret i andet og tredje trimester af graviditeten (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 øget risiko kan ikke udelukkes. Så længe der ikke foreligger kontrollerede, epidemiologiske data om risikoen med AIIRA'er, kan der være lignende risici ved denne gruppe lægemidler. Medmindre fortsat AIIRA-behandling anses for at være vigtig, bør patienter, der planlægger at blive gravide, skifte til alternativ antihypertensiv behandling med fastlagt sikkerhedsprofil ved brug under graviditet. Ved påvisning af graviditet bør AIIRA'er straks seponeres og anden behandling iværksættes, hvis det skønnes hensigtsmæssigt (se pkt. 4.3 og 4.6).

Eksposering for AIIRA-behandling i andet og tredje trimester vides at inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Ved eksposering for AIIRA'er i andet eller tredje graviditetstrimester bør der foretages ultralydsscanning af nyrefunktion og kranie.

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

##### Hydrochlorthiazid:

Der er begrænset erfaring med hydrochlorthiazid under graviditet, især i første trimester. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid passerer placenta. Som følge af hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan dets brug i andet og tredje trimester kompromittere den uteroplacentale perfusion og forårsage føtale og neonatale virkninger, som f.eks. icterus, forstyrrelser i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

På grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og hypoperfusion af placenta bør hydrochlorthiazid kun anvendes til gestationelt ødem, gestationel hypertension eller præeklampsi ved en gunstig effekt på sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder undtagen i sjældne situationer, hvor anden behandling ikke har kunnet anvendes.

##### Amning

##### Angiotensin II-receptor-antagonister (AIIRA'er):

Da der ikke er tilgængelig information vedrørende anvendelse af Atacand Plus under amning, frarådes Atacand Plus. Anden behandling med bedre fastslået sikkerhedsprofil under amning bør foretrækkes, specielt ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

##### Hydrochlorthiazid:

Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der medfører store diureser, kan hæmme mælkeproduktionen. Atacand Plus bør ikke anvendes under amning.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner, skal der tages højde for, at der lejlighedsvist kan optræde svimmelhed og træthed under behandling med Atacand Plus.

#### 4.8 Bivirkninger

I kontrollerede kliniske undersøgelser med candesartancilexetil/hydrochlorthiazid var bivirkningerne milde og forbigående. Afbrydelse af behandlingen på grund af bivirkninger var ens for candesartancilexetil/hydrochlorthiazid (2,3-3,3 %) og placebo (2,7-4,3 %).

I kliniske forsøg med candesartancilexetil/hydrochlorthiazid var bivirkningerne begrænset til dem, der tidligere er rapporteret med candesartancilexetil og/eller hydrochlorthiazid.

Nedenstående tabel viser bivirkningerne med candesartancilexetil fra kliniske forsøg og erfaringer efter markedsføring. I en poollet analyse af data fra kliniske forsøg med hypertensive patienter blev bivirkninger med candesartancilexetil defineret på basis af en bivirkningsfrekvens, der var mindst 1 % højere for candesartancilexetil end for placebo.

Hypighederne, der er anvendt i tabellerne i pkt. 4.8, er: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

Systemorganklasse	Hypighed	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
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget sjælden	Hoste
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, nældefeber, kløe
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget sjælden	Rygsmarter, artralgi, myalgi
Nyrer og urinveje	Meget sjælden	Nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt hos disponerede patienter (se pkt. 4.4)

Nedenstående tabel viser bivirkninger med hydrochlorthiazid-monoterapi, almindeligvis med doser på 25 mg eller højere.

Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkning
Blod og lymfesystem	Sjælden	Leukopeni, neutropeni/agranulocytose, trombocytopeni, aplastisk anæmi, knoglemarvshæmning, hæmolytisk anæmi
Immunsystemet	Sjælden	Anafylaktiske reaktioner
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Hyperglykæmi, hyperurikæmi, elektrolytforstyrrelser (inkl. hyponatriæmi og hypokaliæmi)
Psykiske forstyrrelser	Sjælden	Søvnforstyrrelser, depression, rastløshed
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed, vertigo
	Sjælden	Paræstesier
Øjne	Sjælden	Forbigående sløret syn
Hjerte	Sjælden	Arytmier
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Ortostatisk hypotension
	Sjælden	Nekrotiserende angiitis (vaskulitis, kutan vaskulitis)



Systemorganklasse	Hyppeghed	Bivirkning
Luftveje, thorax og mediastinum	Sjælden	Åndedrætsbesvær (inkl. pneumonitis og lungeødem)
Mave-tarm-kanalen	Ikke almindelig	Anoreksi, appetitløshed, gastrisk irritation, diarré, forstoppelse
	Sjælden	Pankreatitis
Lever og galdeveje	Sjælden	Icterus (intrahepatisk kolestatisk icterus)
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Udslæt, urticaria, lysfølsomhedsreaktioner
	Sjælden	Toksisk epidermal nekrolyse, kutane lupus erythematosuslignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus
Knogler, led, muskler og bindevæv	Sjælden	Muskelspasmer
Nyrer og urinveje	Almindelig	Glukosuri
	Sjælden	Nyreinsufficiens og interstitiel nyrebetændelse
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Svaghed
	Sjælden	Feber
Undersøgelser	Almindelig	Stigning i kolesterol og triglycerider
	Sjælden	Stigning i blod-urinstof-nitrogen (BUN) og serum-kreatinin

#### 4.9 Overdosering

##### *Symptomer*

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

Hovedsymptomerne på overdosering af hydrochlorthiazid er akut væske- og elektrolyttab. Der kan også ses symptomer som f.eks. svimmelhed, hypotension, tørst, takykardi, ventrikulære arytmier, sedation/nedsat bevidsthedsniveau og muskelspasmer.

##### *Behandling*

Der findes ingen specifikke oplysninger om behandling af Atacand Plus-overdosis. Imidlertid foreslås følgende forholdsregler i tilfælde af overdosering:

- Hvis indiceret, skal fremkaldelse af opkastning eller ventrikelskylning overvejes. I tilfælde af symptomatisk hypotension skal der iværksættes symptomatisk behandling, og de vitale funktioner skal monitoreres. Patienten skal ligge på ryggen med eleverede ben. Hvis dette ikke er tilstrækkeligt, bør plasmavolumen øges ved infusion af isotonisk natriumchloridopløsning. Serumelektrolytter og syrebalancen skal kontrolleres og om nødvendigt korrigeres. Sympatomimetiske lægemidler kan gives, hvis de ovennævnte tiltag ikke slår til.
- Candesartan kan ikke fjernes ved hæmodialyse. Det vides ikke, i hvor stor udstrækning hydrochlorthiazid fjernes ved hæmodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-antagonister + diuretika, ATC-kode: C09DA06

Angiotensin II er det primære vasoaktive hormon i renin-angiotensin-aldosteron-systemet og spiller en rolle i patofysiologien for hypertension og andre kardiovaskulære sygdomme. Det har også en rolle i patogenesen for organhypertrofi og målorganets beskadigelse. De vigtigste fysiologiske virkninger af angiotensin II, såsom vasokonstriktion, aldosteronstimulering, regulering af salt- og vandbalancen og stimulering af cellevæksten, medieres via type 1 (AT<sub>1</sub>)-receptoren.

Candesartancilexetil er et prodrug, der hurtigt omdannes til den aktive substans, candesartan, via ester-hydrolyse under absorptionen fra mave-tarm-kanalen. Candesartan er en AIIRA, selektiv for AT<sub>1</sub>-receptorer, med kraftig binding til og langsom dissociation fra receptoren. Det har ingen agonist-aktivitet.

Candesartan påvirker ikke ACE eller andre enzymsystemer, der almindeligvis er forbundet med brugen af ACE-hæmmere. Eftersom der ikke er nogen virkning på nedbrydningen af kininer eller på metabolismen af andre substanser, som f.eks. substans P, er det ikke sandsynligt, at AIIRA-behandling er forbundet med hoste. I kontrollerede kliniske forsøg, hvor candesartancilexetil blev sammenlignet med ACE-hæmmere, var incidensen af hoste lavere hos patienter, der fik candesartancilexetil. Candesartan bindes ikke til og blokerer ikke andre af de hormonreceptorer eller ion-kanaler, der vides at spille en vigtig rolle i den kardiovaskulære regulering. Antagonisme af AT<sub>1</sub>-receptorer resulterer i dosisrelateret stigning i plasma-reninniveauerne og i angiotensin I- og angiotensin II-niveauerne og i et fald i plasma-aldosteronkoncentrationen.

Effekten af candesartancilexetil 8-16 mg (gennemsnitsdosis 12 mg) én gang dagligt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet blev undersøgt i et randomiseret klinisk forsøg med 4.937 ældre patienter (alder 70-89 år; 21 % på 80 år eller mere) med let til moderat hypertension, der blev fulgt i gennemsnitligt 3,7 år (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Patienterne fik candesartan 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 for det primære endepunkt, større kardiovaskulære hændelser (kardiovaskulær mortalitet, ikke-letal apopleksi og ikke-letal 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).

Hydrochlorthiazid hæmmer den aktive reabsorption af natrium, overvejende i de distale nyretubuli, og fremmer udskillelsen af natrium, chlorid og vand. Den renale udskillelse af kalium og magnesium øges dosisafhængigt, mens calcium reabsorberes i større omfang. Hydrochlorthiazid nedsætter plasmavolumen og mængden af ekstracellulær væske og nedsætter hjertets minutvolumen og blodtrykket. Ved langtidsbehandling bidrager den nedsatte perifere modstand til blodtryksreduktionen.

Store kliniske undersøgelser har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid nedsætter risikoen for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Candesartan og hydrochlorthiazid har additive antihypertensive virkninger.

Hos hypertensive patienter forårsager Atacand Plus en dosisafhængig og langvarig reduktion af det arterielle blodtryk uden reflektorisk stigning i hjertefrekvensen. Der er ingen tegn på alvorlig eller kraftig hypotension efter første dosis eller *rebound-effekt* efter behandlingsophør. Efter indgift af en enkelt dosis Atacand Plus indtræder den antihypertensive virkning sædvanligvis inden for 2 timer. Ved fortsat behandling opnås størstedelen af blodtryksreduktionen i løbet af 4 uger, og den opretholdes under langtidsbehandling. Atacand Plus en gang dagligt giver effektiv og jævn blodtryksreduktion over 24 timer med ringe forskel mellem maksimum- og minimumvirkningen i løbet af doseringsintervallet. I en dobbeltblindet, randomiseret undersøgelse nedsatte Atacand Plus 16 mg/12,5 mg én gang dagligt blodtrykket signifikant mere og kontrollerede signifikant flere patienter end kombinationen losartan/hydrochlorthiazid 50 mg/12,5 mg én gang dagligt.

I dobbeltblindede, randomiserede undersøgelser var frekvensen af bivirkninger, især hoste, lavere ved behandling med Atacand Plus end ved behandling med kombinationer af ACE-hæmmere og hydrochlorthiazid.

I to kliniske undersøgelser (randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede, parallelgruppe), der inkluderede henholdsvis 275 og 1.524 randomiserede patienter, resulterede candesartancilexetil/hydrochlorthiazidkombinationerne 32 mg/12,5 mg og 32 mg/25 mg i blodtryksreduktioner på henholdsvis 22/15 mmHg og 21/14 mmHg og var signifikant mere effektive end de respektive monokomponenter.

I en randomiseret, dobbeltblindet klinisk undersøgelse med parallelgrupper, der inkluderede 1.975 randomiserede patienter, der ikke havde opnået optimal kontrol på 32 mg candesartancilexetil én gang dagligt, resulterede tillæg af 12,5 eller 25 mg hydrochlorthiazid i yderligere blodtryksreduktion. Candesartancilexetil/hydrochlorthiazid-kombinationen 32 mg/25 mg var signifikant mere effektiv end kombinationen 32 mg/12,5 mg, og den samlede gennemsnitlige blodtryksreduktion var henholdsvis 16/10 mmHg og 13/9 mmHg.

Candesartancilexetil/hydrochlorthiazid er lige effektivt hos patienter uanset alder og køn.

Der er p.t. ingen data om brugen af candesartancilexetil/hydrochlorthiazid hos patienter med nyresygdom/nefropati, nedsat venstre ventrikelfunktion/hjerteinsufficiens og post-myokardieinfarkt.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Samtidige administration af candesartancilexetil og hydrochlorthiazid har ingen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken af hverken candesartancilexetil eller hydrochlorthiazid.

### Absorption og distribution

#### *Candesartancilexetil*

Efter oral indgift omdannes candesartancilexetil til den aktive substans candesartan. Den absolutte biotilgængelighed af candesartan er ca. 40 % efter en oral opløsning af candesartancilexetil. Den relative biotilgængelighed af tabletten candesartancilexetil sammenlignet med den orale opløsning er ca. 34 % med meget lille variation. 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 doseringsinterval. Der er ikke observeret nogen forskel mellem kønnene 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 (mere end 99 %). Candesartans tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,1 l/kg.

#### *Hydrochlorthiazid*

Hydrochlorthiazid absorberes hurtigt fra mave-tarm-kanalen med en absolut biotilgængelighed på ca. 70 %. Samtidig fødeindtagelse øger absorptionen med ca. 15 %. Biotilgængeligheden kan være lavere hos patienter med hjerteinsufficiens og udtalte ødemer.

Plasmaproteinbindingen af hydrochlorthiazid er ca. 60 %. Hydrochlorthiazids tilsyneladende fordelingsvolumen er ca. 0,8 l/kg.

### Biotransformation og elimination

#### *Candesartancilexetil*

Candesartan elimineres overvejende uomdannet via urin og galde og elimineres kun i ringe grad via levermetabolisering (CYP2C9). De tilgængelige interaktionsundersøgelser indikerer ingen effekt på CYP2C9 og CYP3A4. Baseret på *in vitro* data forventes der ingen interaktion *in vivo* med lægemidler, hvis metabolisme er afhængig af cytokrom P450-isoenzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Den terminale halveringstid ( $t_{1/2}$ ) for candesartan er ca. 9 timer. Der er ingen akkumulering efter gentagne doser. Halveringstiden for candesartan er uændret (ca. 9 timer) efter indgift af candesartancilexetil i kombination med hydrochlorthiazid. Der optræder ingen yderligere akkumulering af candesartan efter gentagne doser af kombinationen sammenlignet med monoterapi.

Candesartans totale plasmaclearance 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 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.

#### *Hydrochlorthiazid*

Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke og udskilles næsten udelukkende som uomdannet lægemiddel via glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion. Den terminale  $t_{1/2}$  for hydrochlorthiazid er ca. 8 timer. Ca. 70 % af en oral dosis elimineres i urinen inden for 48 timer. Hydrochlorthiazids halveringstid er uændret (ca. 8 timer) efter indgift af hydrochlorthiazid i kombination med candesartancilexetil. Der optræder ingen yderligere akkumulering af hydrochlorthiazid efter gentagne doser af kombinationen sammenlignet med monoterapi.

### Farmakokinetik hos specielle grupper

#### *Candesartancilexetil*

Hos ældre (> 65 år) er  $C_{max}$  og AUC for candesartan øget med ca. 50 % henholdsvis 80 % sammenlignet med yngre forsøgspersoner. Blodtryksreduktion og bivirkningsfrekvens er dog ens efter en given dosis af Atacand Plus hos yngre og ældre patienter (se punkt 4.2).

Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion steg  $C_{\max}$  og AUC for candesartan efter gentagne doser med henholdsvis ca. 50 % og 70 %, men den terminale  $t_{1/2}$  var uændret sammenlignet 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.

Farmakokinetikken hos patienter i hæmodialyse var som hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion.

I to undersøgelser, der begge inkluderede patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, var der en stigning i den gennemsnitlige AUC for candesartan på ca. 20 % i den ene undersøgelse og 80 % i den anden (se pkt. 4.2). Der er ingen erfaring hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion.

#### *Hydrochlorthiazid*

Den terminale  $t_{1/2}$  for hydrochlorthiazid er forlænget hos patienter med nedsat nyrefunktion.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Kvalitativt var der ingen nye fund af toksikologisk art ved kombinationen sammenlignet med observationerne for hver enkelt komponent. I prækliniske sikkerhedsundersøgelser med høje doser påvirkede candesartan nyrerne og de røde blodlegemer hos mus, rotter, hunde og aber.

Candesartan forårsagede en reduktion af parametre for de røde blodlegemer (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Candesartan fremkaldte effekter på nyrerne (såsom regenerering, dilatation og øget tilstedeværelse af basofile granulocytter i tubuli; øget plasmakoncentration af urinstof og kreatinin). Disse effekter skyldes muligvis den hypotensive effekt med deraf følgende ændringer i den renale blodgennemstrømning. Kombination med hydrochlorthiazid forstærker nefrotoksiciteten af candesartan. Endvidere inducerede candesartan hyperplasi/hypertrofi af de jukstaglomerulære celler. Disse ændringer blev vurderet som værende fremkaldt af candesartans farmakologiske virkning og til at have ringe klinisk relevans.

Der er observeret føtotoksicitet, hvis candesartan administreres sent i graviditeten. Kombination med hydrochlorthiazid påvirkede ikke i betydende grad resultatet af fosterudviklingsundersøgelser hos rotter, mus eller kaniner (se pkt. 4.6).

Såvel candesartan som hydrochlorthiazid viste genotoksisk aktivitet ved meget høje koncentrationer/doser. Data fra *in vitro* og *in vivo* genotoksicitetstests indikerer, at candesartan og hydrochlorthiazid næppe vil udøve nogen mutagen eller klastogen aktivitet ved klinisk anvendelse.

Der var intet tegn på, at nogen af komponenterne var karcinogene.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

[Udfyldes nationalt]

### **6.2 Uforligeligheder**

[Udfyldes nationalt]

### **6.3 Opbevaringstid**

[Udfyldes nationalt]

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

[Udfyldes nationalt]

### **6.6 Regler for destruktion 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 Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.dkma.dk>.

## ***ETIKETERING***

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

**ÆSKE TIL BLISTERKORT / ÆSKE TIL MEDICINGLAS / ETIKET TIL MEDICINGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 8 mg/12,5 mg tabletter  
Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 16 mg/12,5 mg tabletter  
Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 32 mg/12,5 mg tabletter  
Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 32 mg/25 mg tabletter

[Se bilag I - udfyldes nationalt]

candesartancilexetil/hydrochlorthiazid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**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]



**MINDESTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**Ikke-perforerede blisterkort, perforerede blisterkort**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 8 mg/12,5 mg tabletter  
Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 16 mg/12,5 mg tabletter  
Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 32 mg/12,5 mg tabletter  
Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 32 mg/25 mg tabletter

[Se bilag I - udfyldes nationalt]

candesartancilexetil/hydrochlorthiazid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - udfyldes nationalt]

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDESTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT**

**Ikke-perforerede kalender-blisterkort (7, 14, 28, 56 og 98 tabletter)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 8 mg/12,5 mg tabletter  
Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 16 mg/12,5 mg tabletter  
Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 32 mg/12,5 mg tabletter  
Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 32 mg/25 mg tabletter

[Se bilag I - udfyldes nationalt]

candesartancilexetil/hydrochlorthiazid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - udfyldes nationalt]

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Man Tir Ons Tor Fre Lør Søn

## ***INDLÆGSSEDDEL***

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

**Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 8 mg/12,5 mg tabletter**  
**Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 16 mg/12,5 mg tabletter**  
**Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 32 mg/12,5 mg tabletter**  
**Atacand Plus og tilhørende navne (se Bilag I) 32 mg/25 mg tabletter**

[Se bilag I - udfyldes nationalt]  
candesartancilexetil/hydrochlorthiazid

**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 Plus 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 alvorlig, 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 Plus
3. Sådan skal du tage Atacand Plus
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

### 1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Lægemidlets navn er Atacand Plus. Det bruges til at behandle forhøjet blodtryk (hypertension) hos voksne patienter. Det indeholder to aktive stoffer: Candesartancilexetil og hydrochlorthiazid. Begge stoffer nedsætter dit blodtryk.

- Candesartancilexetil tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes angiotensin II-receptorantagonister. Det får dine blodårer til at slappe af og udvide sig. Dette medvirker til, at dit blodtryk falder.
- Hydrochlorthiazid tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes diuretika (vanddrivende medicin). Det hjælper din krop med at udskille vand og salte som f.eks. natrium i urinen. Dette medvirker til, at dit blodtryk falder.

Din læge vil ordinere Atacand Plus, hvis dit blodtryk ikke har været ordentligt kontrolleret med candesartancilexetil eller hydrochlorthiazid alene.

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

**Tag ikke Atacand Plus:**

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for candesartancilexetil eller hydrochlorthiazid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Atacand Plus (se pkt. 6).
- hvis du er overfølsom over for medicin, der indeholder sulfonamider. Tal med din læge, hvis du er usikker på, om dette gælder for dig.
- hvis du er mere end 3 måneder henne i din graviditet (det er også bedst at undgå Atacand Plus tidligt i graviditeten - se afsnittet Graviditet).
- hvis du har en alvorlig nyresygdom.
- hvis du har en alvorlig leversygdom eller blokering af galdevejene (problemer med at udskille galde fra galdeblæren).
- hvis du har vedvarende lavt kaliumindhold i blodet.
- hvis du har vedvarende højt calciumindhold i blodet.
- hvis du har (eller har haft) podagra (urinsyreigt).

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

**Vær ekstra forsigtig med at tage Atacand Plus**

Før du tager, eller mens du tager Atacand Plus, skal du fortælle din læge:

- hvis du har sukkersyge (diabetes).
- hvis du har problemer med hjerte, lever eller nyrer.

- hvis du for nyligt har fået transplanteret en nyre.
- hvis du kaster op, har kastet meget op for nyligt eller har diarré.
- hvis du har en sygdom i binyrerne, som kaldes Conns syndrom (kaldes også primær hyperaldosteronisme).
- hvis du har/har haft en sygdom, som kaldes systemisk lupus erythematosus (SLE).
- hvis du har lavt blodtryk.
- hvis du tidligere har haft et slagtilfælde.
- hvis du har/har haft allergi eller astma.
- det er vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du mener, du er (eller kunne blive) gravid. Atacand Plus bør ikke tages tidligt i graviditeten og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne, da det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis lægemidlet tages på dette tidspunkt (se afsnittet Graviditet).

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

Hvis du skal opereres, skal du fortælle din læge eller tandlæge, at du tager Atacand Plus. Det skyldes, at Atacand Plus kan forårsage blodtryksfald sammen med visse typer medicin til bedøvelse.

Atacand Plus kan forårsage, at huden bliver mere følsom for sollys.

#### Behandling af børn

Der er ingen erfaring med brugen af Atacand Plus hos børn (under 18 år). Atacand Plus må derfor 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. Det gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Atacand Plus kan påvirke måden, anden medicin virker på, og anden medicin kan påvirke Atacand Plus. Hvis du tager visse typer medicin, vil din læge eventuelt tage blodprøver indimellem.

Du skal især fortælle din læge, hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:

- Anden medicin mod forhøjet blodtryk, inklusive betablokkere, diazoxid eller ACE-hæmmere (angiotensin-konverterende enzymhæmmere) såsom enalapril, captopril, lisinopril eller ramipril.
- Non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er) såsom ibuprofen, naproxen, diclofenac, celecoxib eller etoricoxib (smertestillende medicin og medicin mod inflammation (vævsirritation)).
- Acetylsalicylsyre (hvis du tager mere end 3 gram dagligt) (smertestillende medicin og medicin mod inflammation).
- Kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger (medicin, der øger mængden af kalium i dit blod).
- Calciumtilskud eller D-vitamintilskud.
- Medicin mod forhøjet fedt (kolesterol) i blodet såsom colestipol eller colestyramin.
- Medicin mod diabetes (tabletter eller insulin).
- Medicin, der kontrollerer hjerterytmen (antiarytmika) såsom digoxin og betablokkere.
- Medicin, der kan påvirkes af kaliumniveauet i blodet, som f.eks. visse antipsykotiske lægemidler.
- Heparin (blodfortyndende medicin).
- Vanddrivende medicin (diuretika).
- Afføringsmidler.
- Penicillin (antibiotika).
- Amphotericin B (til behandling af svampeinfektioner).
- Lithium (medicin til psykiske lidelser).
- Steroider såsom prednisolon.
- Hypofysehormon (ACTH).
- Medicin til behandling af cancer (kræft).
- Amantadin (til behandling af Parkinsons syge eller til alvorlige virusinfektioner).
- Barbiturater (beroligende medicin, der også bruges til behandling af epilepsi).
- Carbenoxolon (til behandling af sygdomme i spiserøret eller blister i munden).
- Antikolinerg medicin såsom atropin og biperidin.
- Ciclosporin (bruges i forbindelse med organtransplantation for at undgå organafstødning).
- Anden medicin, der kan forstærke den antihypertensive virkning som f.eks. baclofen (medicin til afhjælpning af spasticitet), amifostin (bruges til cancerbehandling) og visse antipsykotiske lægemidler.

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

- Du kan tage Atacand Plus med eller uden mad.
- Når du har fået ordineret Atacand Plus, må du ikke drikke alkohol, før du har drøftet det med din læge. Alkohol kan få dig til at føle dig utilpas eller svimmel.

### **Graviditet og amning**

#### Graviditet

Det er vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du mener, du er (eller kunne blive) gravid. Din læge vil almindeligvis råde dig til at holde op med at tage Atacand Plus, før du bliver gravid, eller så snart som du bliver opmærksom på, at du er gravid, og vil råde dig til at tage anden medicin i stedet for Atacand Plus. Atacand Plus bør ikke tages tidligt i graviditeten og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne, da det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages efter tredje måned i graviditeten.

#### Amning

Fortæl din læge, hvis du ammer eller har planer om at amme. Atacand Plus bør ikke anvendes af mødre, der ammer, og din læge kan vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme, især hvis dit barn er nyfødt eller blev født for tidligt.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Atacand Plus**

Atacand Plus indeholder lactose, som er en form for sukker. Kontakt din læge, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **3. SÅDAN SKAL DU TAGE ATACAND PLUS**

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

Den sædvanlige dosis Atacand Plus er én tablet én gang dagligt.

Tabletten skal synkes hel med et glas vand til.

Forsøg at tage tabletten på samme tid hver dag. Dette vil hjælpe dig til at huske at tage den.

### **Hvis du har taget for mange Atacand Plus**

Kontakt straks lægen eller apoteket, hvis du har taget flere Atacand Plus, end din læge har foreskrevet.

### **Hvis du har glemt at tage Atacand Plus**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet. Fortsæt blot med den sædvanlige dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Atacand Plus**

Dit blodtryk kan stige igen, hvis du holder op med at tage Atacand Plus. Derfor må du ikke holde op med at tage Atacand Plus uden først at have talt med din læge.

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

## **4. BIVIRKNINGER**

Atacand Plus 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. Nogle af Atacand Plus bivirkninger skyldes candesartancilexetil, og andre skyldes hydrochlorthiazid.

### **Hold op med at tage Atacand Plus og søg straks læge, hvis du oplever nogle af følgende overfølsomhedsreaktioner:**

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

Atacand Plus kan medføre nedsættelse af antallet af hvide blodlegemer. Din modstandsdygtighed over for infektioner kan blive nedsat, og du bemærker måske træthed, en infektion eller feber. Tal

med lægen, hvis du oplever dette. Din læge vil eventuelt tage nogle blodprøver indimellem for at undersøge, om Atacand Plus har påvirket dit blod (agranulocytose).

Andre bivirkninger inkluderer:

**Almindelig (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)**

- Ændringer i blodprøveværdier:
  - Nedsat natriumindhold i blodet. Hvis det er stærkt nedsat, kan du eventuelt mærke en svaghedsfølelse, mangel på energi eller muskelkramper.
  - Forhøjet eller nedsat kaliumindhold i blodet, specielt hvis du i forvejen har nyreproblemer eller hjertesvigt. Hvis det er stærkt nedsat, kan du eventuelt mærke træthed, svaghedsfølelse, uregelmæssig hjerterytme (puls) eller en prikkende/sovende fornemmelse på kroppen.
  - Forhøjet indhold af kolesterol, sukker eller urinsyre i blodet.
- Sukker i urinen.
- Svimmelhedsfølelse/snurrende fornemmelse eller følelse af svaghed.
- Hovedpine.
- Luftvejsinfektion.

**Ikke almindelig (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)**

- Lavt blodtryk. Det kan bevirke, at du føler dig utilpas eller svimmel.
- Appetitløshed, diarré, forstoppelse, mavebesvær.
- Hududslæt, nældefeber, udslæt på grund af øget følsomhed for sollys.

**Sjælden (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter)**

- Gulsot (din hud eller det hvide i dine øjne får en gullig farve). Kontakt straks lægen, hvis du oplever dette.
- Påvirkning af nyrefunktionen, specielt hvis du allerede har nyreproblemer eller hjertesvigt.
- Søvnbesvær, depression, rastløshed.
- Snurrende eller prikkende fornemmelse i dine arme eller ben.
- Forbigående uklart syn.
- Unormal hjerterytme (puls).
- Vejrtrækningsproblemer (inklusive en betændelsesreaktion og væske i lungerne).
- Forhøjet temperatur (feber).
- Betændelse i bugspytkirtlen. Dette medfører moderate til voldsomme mavesmerter.
- Muskelkramper.
- Skader på blodkar, der viser sig som røde eller lilla prikker på huden.
- Et fald i de røde eller hvide blodlegemer eller blodpladerne. Du kan bemærke træthed, en infektion, feber eller tendens til blå mærker.
- Et alvorligt hududslæt, som udvikler sig hurtigt med dannelse af vabler eller afskalning af huden. Eventuelt også vabler i munden.
- Forværring af allerede forekommende lupus erythematosus-lignende symptomer eller nye usædvanlige hudreaktioner.

**Meget sjælden (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter)**

- Hævelse i ansigtet, læber, tunge, svælg og/eller hals.
- Kløe.
- Rygsmerter, led- og muskelsmerter.
- Forandringer i leverfunktionen inklusive leverbetændelse (hepatitis). Du bemærker evt. træthed, at din hud eller det hvide i dine øjne får en gullig farve og influenzalignende symptomer.
- Hoste
- Kvalme.

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.
- Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel
- Brug ikke Atacand Plus efter den udløbsdato, der står på pakningen, blisterkortet eller medicinglasset. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

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 Plus indeholder

[Udfyldes nationalt]

### Udseende og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se bilag I - udfyldes nationalt]

{Fremstillerens navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{e-mail}

**Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslandene under følgende navne:**

Navn	Medlemsstat
Atacand Plus	Belgien, Cypern, Estland, Finland, Grækenland, Holland, Irland, Island, Luxembourg, Norge, Slovakiet, Slovenien, Spanien, Sverige, Tjekkiet, Tyskland, Ungarn, Østrig
Hytacand	Frankrig, Portugal
Atacand Zid	Danmark
Ratacand Plus	Italien

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt { MM/ÅÅÅÅ}.**

[Udfyldes nationalt]