

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUDESTA,
ANTOREITEISTÄ, JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 2 mg - Tabletten	2 mg	Tabletti	Suun kautta
Itävalta	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 4 mg - Tabletten	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Itävalta	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 8 mg - Tabletten	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Itävalta	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 16 mg - Tabletten	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Itävalta	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 32 mg - Tabletten	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Itävalta	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien, Austria	Blopress 4 mg – Tabletten	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Itävalta	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien, Austria	Blopress 8 mg – Tabletten	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Itävalta	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien, Austria	Blopress 16 mg – Tabletten	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Itävalta	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien, Austria	Blopress 32 mg – Tabletten	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	2 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Bulgaria	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Bulgaria	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Bulgaria	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Kypros	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Kypros	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Kypros	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Kypros	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Tshekki	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, United Kingdom	Atacand 4 mg	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Tshekki	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, United Kingdom	Atacand 8 mg	8 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Tshekki	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, United Kingdom	Atacand 16 mg	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Tanska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Tanska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Tanska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Tanska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Viro	AstraZeneca AB, Strängnäsvägen 44, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Viro	AstraZeneca AB, Strängnäsvägen 44, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Viro	AstraZeneca AB, Strängnäsvägen 44, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Suomi	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	2 mg	Tabletti	Suun kautta
Suomi	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	4 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Suomi	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Suomi	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Suomi	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 4 mg, comprimé sécable	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 8 mg, comprimé sécable	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 16 mg, comprimé sécable	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 32 mg, comprimé sécable	32 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ranska	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 4 mg, comprimé sécable	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 8 mg, comprimé sécable	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 16 mg, comprimé sécable	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 32 mg, comprimé sécable	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand 4 mg	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand 8 mg	8mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand 16 mg	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand PROTECT 32 mg Tabletten	32mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 2 mg Tabletten	2 mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 4 mg Tabletten	4 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Saksa	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 8 mg Tabletten	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 16 mg Tabletten	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 32 mg Tabletten	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Kreikka	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astrnafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	2 mg	Tabletti	Suun kautta
Kreikka	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Kreikka	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Kreikka	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Kreikka	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	32 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Unkari	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146 Hungary	Atacand	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Unkari	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146 Hungary	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Islanti	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Islanti	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Islanti	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Islanti	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Irlanti	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	2 mg	Tabletti	Suun kautta
Irlanti	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Irlanti	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	8 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Irlanti	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Irlanti	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Irlanti	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 2 mg	2 mg	Tabletti	Suun kautta
Irlanti	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 4 mg	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Irlanti	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 8 mg	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Irlanti	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 16 mg	16 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Irlanti	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 32 mg	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	2 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) - Italy	Ratacand	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) - Italy	Ratacand	8mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) - Italy	Ratacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) - Italy	Ratacand	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 2 mg	2 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 4 mg	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 8 mg	8 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Italia	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 16 mg	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 32 mg	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Latvia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Latvia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Liettua	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Liettua	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Liettua	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Liettua	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	2 mg	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	8mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Malta	AstraZeneca AB, Gärtunavägen, S-15185, Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Malta	AstraZeneca AB, Gärtunavägen, S-15185, Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Alankomaat	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 2, tablettien 2 mg	2 mg	Tabletti	Suun kautta
Alankomaat	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 4, tablettien 4 mg	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Alankomaat	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 8, tablettien 8 mg	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Alankomaat	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 16, tablettien 16 mg	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Alankomaat	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 32, tablettien 32 mg	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Norja	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	4 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Norja	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	8mg	Tabletti	Suun kautta
Norja	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Norja	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	32mg	Tabletti	Suun kautta
Puola	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen, Sweden	Atacand	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Puola	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen, Sweden	Atacand	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Puola	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen, Sweden	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Puola	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen, Sweden	Atacand	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	2 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Portugali	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand 32 mg	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	2 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	32 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Romania	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 8 mg	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Romania	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 16 mg	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Romania	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 32 mg	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Slovakia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand 8 mg	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Slovakia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand 16 mg	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Slovakia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand 32 mg	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Slovenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 4 mg	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Slovenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 8 mg	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Slovenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 16 mg	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Slovenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 32 mg	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 4 mg comprimidos	4 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Espanja	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 8 mg comprimidos	8mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 16 mg comprimidos	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 32 mg comprimidos	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 4 mg comprimidos	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 8 mg comprimidos	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 16 mg comprimidos	16 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Espanja	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 32 mg comprimidos	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 4 mg comprimidos	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 8 mg comprimidos	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 16 mg comprimidos	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 32 mg comprimidos	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	2 mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	8mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	16 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	2 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	8 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 2 mg	2 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 4 mg	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 8 mg	8 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Iso-Britannia	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 16 mg	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 32 mg	32 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 2 mg	2 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 4 mg	4 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 8 mg	8 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Iso-Britannia	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Avias 16 mg	16 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Avias 32 mg	32 mg	Tabletti	Suun kautta

LIITE II

EMAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, MYyntIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO ATACAND-VALMISTEEN JA SEN MUIDEN KAUPPANIMIEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (KATSO LIITE I)

Atacand sisältää kandesartaanisileksiiliä, joka on angiotensiinireseptorin salpaaja. Atacand on tarkoitettu sellaisten aikuisten essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon, joilla on myös sydämen vajaatoiminta ja heikentynyt vasemman kammion systolinen toiminta (vasemman kammion ejektiofraktio ≤ 40 prosenttia); lääkevalmistetta käytetään angiotensiinikonvertaasin (ACE-estäjien) lisänä tai jos potilas ei voi käyttää ACE-estäjiä.

Lääkevalmistetta tarkasteltiin valmisteyhteenvedon yhtenäistämiseksi, ja käynnistettiin menettely eroavuuksien poistamiseksi ja kansallisesti hyväksytyjen tuotetietojen yhtenäistämiseksi koko Euroopassa.

Yhtenäistämismenettelyssä lääkevalmistekomitea tarkasteli kansallisia tuotetietoja, myyntiluvan haltijan toimittamia vastauksia ja saatavilla olevaa tieteellistä tietoa.

Käsiteltävänä oli epäyhtenäisiä kohtia, etenkin valmisteyhteenvedon kohdissa 4.1, 4.2, 4.3 ja 4.4.

Myös muita kohtia yhtenäistettiin.

Kohta 4.1 Käyttöaiheet

Verenpainetauti

Verenpainetauti oli hyväksytty käyttöaiheeksi kaikissa jäsenvaltioissa. Lääkevalmistekomitea hyväksyi sanamuodon ”*essentiaali verenpainetauti*”.

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoiminta oli hyväksytty käyttöaiheeksi kaikissa jäsenvaltioissa. Yhdessä jäsenvaltiossa New Yorkin Heart Associationin (NYHA) mukaiseen toimintaluokkaan IV kuuluvat potilaat oli kuitenkin suljettu pois käyttöaiheesta.

Lääkevalmistekomitea keskusteli kyseisen poissulkemisen perusteista. CHARM-tutkimusohjelman (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity), johon osallistui NYHA-toimintaluokkiin II–IV kuuluvia potilaita, tuloksia ja muuta saatavilla olevaa aineistoa arvioituaan komitea totesi, että NYHA-toimintaluokkaan IV kuuluvien potilaiden poissulkemiselle ei ole perusteita. Tiedot tästä potilaspopulaatiosta ovat rajalliset. Kuitenkin ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman – eli sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoitoon joutumisen – analyysi NYHA-toimintaluokkien alaryhmissä matalan ejektiofraktion tutkimuksissa (CHARM-Alternative- ja CHARM-Added pooled -tutkimukset, osa CHARM-tutkimusohjelmaa) osoitti, että riskisuhde oli alle 1,0 kandesartaania saaneiden eduksi verrattuna lumelääkettä saaneisiin kussakin NYHA-alaryhmässä.

Ei ollut myöskään vakuuttavaa osoitusta siitä, että minkään NYHA-toimintaluokan alaryhmän tulokset olisivat eronneet merkittävästi koko potilaspopulaation tuloksista. Ei myöskään ole selvää biologista syytä sille, miksi NYHA-toimintaluokkaan IV kuuluvien potilaiden vaste kandesartaanille olisi erilainen kuin esimerkiksi NYHA-toimintaluokan III potilailla.

Lääkevalmistekomitea piti lääkevalmisteen hyöty-riskisuhdetta suotuisana myös NYHA-toimintaluokkaan IV kuuluvien potilaiden osalta ja katsoi Euroopan kardiologiyhdistyksen (ESC:n) suosituksen mukaisesti, ettei näitä potilaita pidä sulkea pois lääkevalmisteen käyttöaiheista.

Hyväksytyt käyttöaiheet ovat seuraavat:

Atacandin käyttöaihteita ovat

- *essentiaalisen verenpainetaudin hoito aikuisilla*
- *sellaisten sydämen vajaatoimintaa sairastavien aikuisten, joiden vasemman kammion systolinen toiminta (vasemman kammion ejektiofraktio ≤ 40 prosenttia) on heikentynyt, hoito ACE-estäjien lisänä tai jos potilas ei voi käyttää ACE-estäjiä.*

Kohta 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus verenpainetaudin hoidossa

Kandesartaanin suositeltu aloitusannos ja tavanomainen ylläpitoannos on 8 mg. Useimmissa jäsenvaltioissa enimmäisannokseksi on hyväksytty 32 mg. Yhden jäsenvaltion valmisteyhteenvedossa mainittiin kalsiuminestäjien lisääminen vaihtoehtoisena hoitostrategiana.

Verenpainetauti sairastavien potilaiden parissa tehtyjen tutkimusten tulokset sekä hiljattain ilmestynyt annosvasteanalyysi (*Karlson et al., 2009*) tukevat 32 mg:n annosta. Potilaat, joiden verenpaine laskee jonkin verran pienemmillä annoksilla, kun kandesartaania käytetään yksilääkehoitona, saattavat saada lisähyötyä täydestä 32 mg:n annoksesta. Essentiaalin verenpainetaudin uusimmissa hoitosuosituksissa (*Mancia et al., 2007*) ja Joint National Committee (JNC:n) VII ohjeissa (*Chobanian et al., 2003*) todetaan, että potilaille koitua hyöty voi olla merkittävä, vaikka verenpaine laskisi vain vähän ja vaikka lähtötilanteen kohonnut verenpaine olisi pienempi kuin se arvo, jonka perusteella verenpaine on perinteisesti määritetty kohonneeksi. Tätä tukee meta-analyysi (*Law et al., 2009*), jonka perustana ovat satunnaistetut tutkimukset.

Jotkin tutkimukset tukevat kalsiuminestäjien lisäämistä lisähoitostrategiana (*Farsang et al., 2001, Morgan ja Anderson 2002* sekä *Lindholm et al., 2003*). Kun kandesartaanisileksitiiliä käytetään yhdessä amlodipiini- tai felodipiini-nimisten kalsiuminestäjien kanssa, verenpainetta laskeva vaikutus voimistuu. Tämä maininta lisättiin kohdan 4.2 sijasta kohtaan 5.1.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että saatavilla olevat kliiniset tiedot tukevat enintään 32 mg:n kandesartaaniannosta verenpainetaudin hoidossa. Valmisteyhteenvetoon lisättiin myös maininta siitä, että kandesartaania voi käyttää muiden verenpainelääkkeiden kanssa.

Myös erityispotilasryhmiä, kuten iäkkäitä, suonensisäisen tilavuuden heikkenemisestä kärsiviä potilaita, munuaisen ja maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita sekä etnisenä ryhmänä mustia potilaita koskevia kohtia yhtenäistettiin.

Iäkkäiden potilaiden osalta lääkevalmistekomitea totesi, että aloitusannosta ei tarvitse muuttaa yli 75-vuotiailla potilailla.

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta muutettiin 2 mg:sta 4 mg:aan. Kahden kliinisen tutkimuksen, joissa tarkasteltiin kandesartaanin farmakokineettistä profiilia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, tulokset sekä *Hoogkamerin et al.* vuonna 1998 ilmestynyt tutkimus, jossa käytettiin 12 mg:n aloitusannosta, osoittivat, että lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta ei vaikuta oleellisesti kandesartaanin farmakokinetiikkaan, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Tämä päätelmä vahvistettiin eräissä toisessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin vielä suurempaa aloitusannosta.

Annostus sydämen vajaatoiminnan hoidossa

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostus oli sama kaikissa jäsenvaltioissa. Atacandin tavanomainen suositusaloitusannos on 4 mg kerran päivässä. Annos titrataan tavoiteannokseen 32 mg kerran päivässä (suurin sallittu annos) tai suurimpaan potilaan sietämään annokseen kaksinkertaistamalla annos vähintään kahden viikon välein.

Samanaikaisen hoidon osalta potilaiden nykyisenä vakiohoitona pidetään ESC:n sydämen vajaatoiminnan hoito-ohjeiden (ESC HF, 2008) mukaisesti tarkoituksenmukaista annosta beetasalpaajaa ja ACE-estäjää. Mikäli näiden aineiden vaikutus ei ole riittävä, tulee harkita angiotensiinireseptorin estäjän tai kaliumia säästävän diureetin lisäämistä hoitoon. CHARM-tutkimusohjelman tulokset osoittivat, että kandesartaanin ja samanaikaisen lääkityksen vaikutus on selvästi suotuisa sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden sydän- ja verisuoniperäiseen kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen. Potilailla, joita hoidetaan kandesartaanilla, ACE-estäjällä ja kaliumia säästävällä diureetilla, hyperkalemian riski on kuitenkin suurentunut. Tällaista yhdistelmähoitoa saavia potilaita on seurattava tarkkaan ja säännöllisesti. Vaikka kandesartaania voi

käyttää muiden sydämen vajaatoiminnan hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden (mukaan luettuina ACE-estäjät, beetasalpaajat, diureetit ja digitalis tai niiden yhdistelmä) kanssa, lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, ettei ACE-estäjän, kaliumia säästävän diureetin ja kandesartaaniin yhdistelmää suositella.

Kohta 4.3 Vasta-aiheet

Raskaus ja imetys

Aiemmin valmisteyhteenvedossa kaikkia raskauden kolmanneksia ja imetystä pidettiin täydellisinä vasta-aiheina lääkevalmisteen käytölle.

Lääkevalmistekomitean lääkevalvontatyöryhmän raportti (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007), jossa tarkasteltiin ACE-estäjien ja angiotensiini II:n reseptoriantagonistien käyttöä raskauden ensimmäisellä kolmanneksella, kuitenkin osoitti, että raskauden ensimmäistä kolmanneksia koskeva vasta-aihe ei ole perusteltu, mutta angiotensiini II:n reseptoriantagonistien käyttöä ei kuitenkaan suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Angiotensiini II:n reseptoriantagonistien käyttö raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana on vasta-aiheista.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi lääkevalmisteen käytön vasta-aiheiseksi myös potilailla, jotka ovat yliherkkiä kandesartaanille tai joillekin sen apuaineista, sekä vaikeaa maksan vajaatoimintaa ja/tai kolestaasia sairastavilla potilailla.

Kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Menettelyssä yhtenäistettiin myös munuaisten vajaatoimintaa, samanaikaista hoitoa ACE-estäjillä sydämen vajaatoiminnan hoidossa, hemodialyysia, munuaisvaltimon ahtaumaa, munuaissiirrettä, matalaa verenpainetta, nukumista ja leikkausta, aortta- ja mitraaliläpän ahtaumaa, primaarista aldosteronin liikaeritystä ja hyperkalemiaa koskevat varoitukset. Kuten edellä on mainittu, kandesartaania saavilla sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Sen vuoksi suositellaan seerumin kaliumpitoisuuden säännöllistä seurantaa. ACE-estäjän, kaliumia säästävän diureetin ja kandesartaanin yhdistelmää ei suositella, ja sitä harkittaessa potilaalle mahdollisesti koituvat hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti.

Kohta 4.6 Raskaus ja imetys

Toimitettujen tietojen perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi angiotensiini II:n reseptoriantagonisteja koskevan yhtenäistetyn tekstin, jossa mainitaan lääkevalmistekomitean lääkevalvontatyöryhmän kaikkia angiotensiini II:n reseptoriantagonisteja koskeva vakiovaroitusta: angiotensiini II:n reseptoriantagonistien käyttöä raskauden ensimmäisellä kolmanneksella ei suositella; angiotensiini II:n reseptoriantagonistien käyttö raskauden toisella ja kolmannella kolmanneksella on vasta-aiheista.

Kohta 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita

Lääkevalmistekomitea totesi, että lääkevalmisteen farmakologisen vaikutustavan vuoksi on todennäköistä, että sen käyttö vaikuttaa ajokykyyn. Näin ollen tätä kohtaa yhtenäistettiin maininnalla, että ”*huimausta*” ja ”*väsymystä*” voi ilmetä.

Kohta 4.8 Haittavaikutukset

Lääkevalmistekomitea katsoi, että verenpainetauti ja kroonista sydämen vajaatoimintaa koskevat turvallisuustiedot tulee esittää erikseen. Tekstiin lisättiin sanamuoto, jonka avulla eritellään CHARM-tutkimusohjelmasta peräisin olevat haittavaikutukset, koska tutkimusohjelma osoitti, että haittavaikutukset ovat yleisempiä potilailla, jotka käyttävät myös muita reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä. Markkinoille saattamisen jälkeistä aikaa koskevassa alakohdassa haittavaikutuksen yleisyyssluokka ”*erittäin harvinainen*” muutettiin luokaksi

”*tuntematon*”, koska yleisyyttä ei ole voitu arvioida markkinoille saattamisen jälkeisten kokemusten perusteella. Muutos on myös yhdenmukainen valmisteyhteenvedon ohjeiden kanssa (tilanne syyskuu 2009).

Kohta 4.9 Yliannostus

Tähän kohtaan lisättiin yliannostusoireiden ilmenemismuodot ja hoitosuositukset mahdollisen yliannostuksen varalta.

Kohta 5.1 Farmakodynamiikka

Tätä kohtaa lyhennettiin ja yhtenäistettiin nykyisen tieteellisen tiedon sekä muista valmisteyhteenvedon kohdista käydyin keskustelun perusteella. Erityisesti tässä kohdassa käsiteltiin annoksen mahdollista suurentamista enintään 32 mg:aan sekä verenpainetta laskevan vaikutuksen voimistumista käytettäessä kandesartaania muiden lääkkeiden, esimerkiksi hydroklooritiatsidin ja amlodipiinin ja felodipiinin kaltaisten kalsiuminestäjien kanssa. Iäkkäiden potilaiden verenpainetautia käsitelleen tutkimuksen tulosten esittämistapaa yhtenäistettiin myös.

Sydämen vajaatoiminnan osalta CHARM-tutkimusohjelman tulosten esittämistapaa yhtenäistettiin niin ikään.

Muita valmisteyhteenvedon kohtia yhtenäistettiin vastaavasti.

Myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausseloste

Valmisteyhteenvedon muutokset on otettu huomioon pakkausselosteessa ja myyntipäälyysmerkinnöissä tarvittaessa.

Suoritetun arvioinnin, myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja vastausten sekä komiteassa käytyjen keskustelujen perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyt tuotetietoasiakirjat Atacandin ja sen muiden kauppanimien osalta. Erityisesti käyttöaiheita ja niihin liittyviä annossuosituksia, vasta-aiheita sekä varoituksia ja käyttöön liittyviin varotoimenpiteitä yhtenäistettiin.

Edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea pitää Atacandin hyöty-riskisuhdetta suotuisana ja yhtenäistettyjä tuotetietoja hyväksyttävänä.

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- lausuntomenettelyn tavoitteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmarkintöjen ja pakkausselosteen yhtenäistäminen,
- myyntiluvan haltijan ehdotusta valmisteyhteenvedoksi, myyntipäällysmarkinnöiksi ja pakkausselosteeksi arvioitiin toimitettujen tietojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun perusteella,

CHMP suositteli, että muutetaan Atacandin ja sen muiden kauppanimien (katso liite I) myyntilupia; valmisteyhteenvedot, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausselosteet ovat liitteessä III.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 2 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 4 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 8 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 16 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 32 mg tabletit

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[täytetään kansallisesti].

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

[täytetään kansallisesti]

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atacandilla on seuraavat käyttöaiheet:

- Aikuisten essentiellin hypertension hoito.
- Aikuisten sydämen vajaatoiminnan ja vasemman kammion heikentyneen systolisen toiminnan (vasemman kammion ejektiofraktio $\leq 40\%$) hoito ACE:n estäjän lisänä tai jos potilas ei siedä ACE:n estäjiä (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus hypertensiossa

Atacandin suositeltu aloitus- ja tavanomainen ylläpitoannos on 8 mg kerran vuorokaudessa. Suurin osa verenpainetta alentavasta vaikutuksesta savutetaan neljän viikon kuluessa. Jos verenpainetta ei saada riittävästi laskettua, annosta voidaan nostaa 16 mg:aan kerran vuorokaudessa, ja edelleen maksimiannokseen 32 mg kerran vuorokaudessa. Hoito tulee sovittaa verenpainevasteen mukaan. Atacandia voidaan myös antaa muiden verenpainetta alentavien lääkeaineiden kanssa. Hydroklooritiatsidin lisäämisen hoitoon on osoitettu lisäävän verenpainetta alentavaa vaikutusta yhdistettynä eri suuruisiin Atacand-annoksiin.

Vanhukset

Erityistä aloitusannoksen sovittamista ei tarvita.

Potilaat, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia

Potilaille, joilla on suurentunut hypotension vaara, kuten hypovolemiapotilaat, aloitusannokseksi voidaan harkita 4 mg (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilaille, hemodialyysipotilaat mukaan lukien, aloitusannos on 4 mg. Annos tulee titrata vasteen mukaan. Kokemuksia Atacandin käytöstä hyvin vakavaa tai loppuvaiheen

munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min) on vain vähän (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan aloitusannokseksi 4 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan sovittaa vasteen mukaan. Atacandin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa ja/tai kolestaasia sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Mustaihoiset potilaat

Kandesartaani alentaa mustaihoisten verenpainetta vähemmän kuin ei-mustaihoisten verenpainetta. Tämän seurauksena mustaihoiset potilaat saattavat tarvita verenpaineen hoitoon normaalia suurempia Atacand-annoksia ja muuta lääkitystä (ks. kohta 5.1).

Annostus sydämen vajaatoiminnassa

Atacandin suositeltava aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa tavoiteannokseen 32 mg kerran vuorokaudessa (maksimiannos) tai suurimpaan siedettyyn annokseen siten, että annos kaksinkertaistetaan aina aikaisintaan kahden viikon välein (ks. kohta 4.4). Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioinnin tulee aina sisältää munuaisten toiminnan tarkistaminen, johon kuuluu seerumin kreatiniinin ja kaliumin seuranta. Atacand voidaan antaa samanaikaisesti muiden sydämen vajaatoiminnan hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden, kuten ACE:n estäjien, beetasalpaajien, diureettien ja digitaliksen kanssa tai näiden lääkkeiden yhdistelmien kanssa. ACE:n estäjän, kaliumia säästävän diureetin (esim. spironolaktoni) ja Atacandin yhdistelmää ei suositella, ja sitä tulee harkita vain hoidon mahdollisten hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin jälkeen (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Erityispopulasryhmät

Aloitusannoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa vanhuksia tai potilaita, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia, munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Atacandin turvallisuutta ja tehoa lapsilla syntymästä 18 vuoden ikään asti ei ole osoitettu hypertension ja sydämen vajaatoiminnan hoidossa. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Atacand otetaan kerran vuorokaudessa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Ruokailu ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys kandesartaanisileksiitilille tai lääkkeen sisältämille aineosille.

Toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta

Kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävien lääkeaineiden kohdalla, munuaistoiminnan muutoksia voi olla odotettavissa näille vaikutuksille alttiissa Atacand-hoitoa saavissa potilaissa.

Kun Atacandia annetaan hypertensiopotilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, suositellaan seerumin kalium- ja kreatiniinitasojen seurantaa. Kokemuksia Atacandin käytöstä hyvin vakavaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min) on vain vähän. Näiden potilaiden Atacand-annos on säädettävä huolellisesti verenpainetta koko ajan seuraten.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien, erityisesti 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien sekä munuaisten vajaatoimintaa potevien potilaiden seurantaan tulee kuulua munuaistoiminnan säännöllinen tarkastaminen. Kun Atacandin annosta säädetään, on suositeltavaa seurata seerumin kreatiniinin ja kaliumin pitoisuutta. Sydämen vajaatoimintaa koskeviin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

Samanaikainen ACE:n estäjä -hoito sydämen vajaatoiminnassa

Haittatapahtumien, etenkin munuaistoiminnan heikkenemisen ja hyperkalemian riski voi suurentua kun kandesartaania käytetään samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa (ks. kohta 4.8). Näiden potilaiden hoitoa tulee seurata säännöllisesti ja tarkasti.

Hemodialyysi

Dialyysin aikana verenpaine voi olla erityisen herkkä AT₁-reseptorisalpaukselle pienentyneen plasmavolyymin ja reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivaation seurauksena. Tämän takia hemodialyysipotilaiden Atacand-annos on säädettävä huolellisesti verenpainetta koko ajan seuraten.

Munuaisvaltimon ahtauma

Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään, mukaan lukien angiotensiini II –reseptorin salpaajat saattavat lisätä veren ureapitoisuutta ja seerumin kreatiniinipitoisuutta potilaissa, joilla on bilateraalin tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtautuma.

Munuaisensiirto

Atacandin käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisensiirto, ei ole kokemuksia.

Hypotensio

Atacand-hoidon aikana voi esiintyä hypotensiota potilaissa, joilla on sydämen vajaatoiminta. Sitä voi esiintyä myös hypertensiopotilailla, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia, kuten suuria diureettiannoksia saavilla potilailla. Varovaisuutta tulee noudattaa hoitoa aloitettaessa ja hypovolemia on pyrittävä korjaamaan.

Anestesia ja leikkaus

Potilailla, joita hoidetaan angiotensiini II –reseptorin salpaajilla, saattaa esiintyä hypotensiota anestesian ja leikkauksen aikana, mikä johtuu reniini-angiotensiinijärjestelmän salpauksesta. Hyvin harvoin hypotensio voi olla niin vaikea, että tarvitaan laskimonsisäistä nesteytystä ja/tai vasopressoreiden käyttöä.

Aortta- ja mitraaliläpän stenoosi (obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia)

Kuten muidenkin vasodilataattorien suhteen, erityistä varovaisuutta on noudatettava niiden potilaiden suhteen, joilla on verenvirtaukseen merkittävästi vaikuttava aortta- tai mitraaliläpän stenoosi tai obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia.

Primaari hyperaldosteronismi

Potilaat, joilla on primaari hyperaldosteronismi, eivät yleensä hyödy reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kautta vaikuttavasta verenpainelääkityksestä. Tämän vuoksi Atacandia ei suositella tällaisille potilaille.

Hyperkalemia

Atacandin samanaikainen käyttö kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden kaliumpitoisuutta kohottavien lääkevalmisteiden (esim. hepariini)

kanssa voi lisätä hypertensiopotilaiden seerumin kaliumpitoisuutta. Kaliumpitoisuutta tulee seurata tarpeen mukaan.

Atacand-hoitoa saavilla potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta, voi esiintyä hyperkalemiaa. On suositeltavaa seurata säännöllisesti seerumin kaliumpitoisuutta. ACE:n estäjän, kaliumia säästävän diureetin (esim. spironolaktoni) ja Atacandin yhdistelmää ei suositella ja sitä tulee harkita ainoastaan huolellisen mahdollisten hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen.

Yleistä

Käytettäessä muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä potilaille, joiden verisuonitonous ja munuaisten toiminta on tästä järjestelmästä erityisen riippuvainen (esim. vaikea kongestiivinen sydänsairaus tai taustalla oleva munuaissairaus, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtautuma), on esiintynyt äkillistä verenpaineen laskua, atotemiaa, oliguriaa tai harvoin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Samanlaisten vaikutusten ilmaantumisen mahdollisuutta AT II-reseptorin salpaajien kohdalla ei voida sulkea pois. Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden yhteydessä, iskeemistä sydän- tai aivoverisuonisairautta sairastavien potilaiden liiallinen verenpaineen aleneminen voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Kandesartaanin antihypertensiivinen vaikutus voi lisääntyä muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden vaikutuksesta riippumatta siitä, määrättiinkö niitä verenpaineen alentamiseen tai johonkin muuhun käyttöaiheeseen.

Atacand sisältää laktoosia. Tätä valmistetta ei tule käyttää potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos (nk. ”LAPP-hypolaktasia”) tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavia yhdisteitä on käytetty kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa: hydroklooritiatsidi, varfariini, digoksiini, oraaliset ehkäisyvalmisteet (esim. etinyyliestradioli/levonorgestreeli), glibenklamidi, nifedipiini ja enalapriili. Kliinisesti merkittäviä interaktioita näiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole todettu.

Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden lääkevalmisteiden (esim. hepariini) samanaikainen käyttö voi lisätä kaliumpitoisuutta. Kaliumpitoisuutta tulee seurata tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu palautuvaa seerumin litiumpitoisuuden kohoamista ja toksisuutta. AT II-reseptorin salpaajia käytettäessä voi ilmentua samanlainen vaikutus. Kandesartaanin käyttöä litiumin kanssa ei suositella. Jos tämä yhdistelmä osoittautuu välttämättömäksi, suositellaan seerumin litiumtason huolellista seurantaa.

AT II-reseptorin salpaajien verenpainetta laskeva vaikutus voi heikentyä, kun niitä käytetään samanaikaisesti ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (ns.NSAID -lääkkeet) kanssa (esim. selektiiviset COX-2 estäjät, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk), ei-selektiiviset NSAID -lääkkeet).

Samoin kuin ACE:n estäjien kohdalla, samanaikainen AT II-reseptorin salpaajien ja NSAID -lääkkeiden käyttö lisää munuaistoiminnan heikentymisen riskiä ja saattaa johtaa akuuttiin munuaisten

vajaatoimintaan sekä seerumin kaliumpitoisuuden lisääntymiseen, erityisesti potilailla, joilla on jo ennestään munuaisten toimintahäiriö. Yhdistelmää tulee käyttää varoen erityisesti iäkkäiden potilaiden hoitoon. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulee harkita yhdistelmälääkityksen aloituksen yhteydessä ja määrävälein sen jälkeen.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiata). (Ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys:

Koska ei ole olemassa tietoa Atacand -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Atacand -valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia kandesartaanin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. On kuitenkin otettava huomioon, että joskus Atacand-hoidon aikana voi ilmaantua heitehuimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Hypertension hoito

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittatapahtumat ovat olleet lieviä ja ohimeneviä. Annos tai potilaan ikä eivät vaikuttaneet haittatapahtumien esiintymistiheyteen. Haittavaikutusten aiheuttamia hoidon keskeytyksiä oli saman verran kandesartaanisileksitiilillä (3,1 %) ja plasebolla (3,2 %).

Kliinisistä hypertensiotutkimuksista tehdyssä tulosyhteenvedossa haittareaktiot määritettiin kandesartaanisileksitiilin käyttöön liittyväksi, jos niiden esiintyvyys oli vähintään 1 % suurempaa kuin lumelääkkeellä. Tämän määritelmän perusteella kaikkein yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat heitehuimaus/huimaus, päänsärky ja hengitystieinfektio.

Alla olevassa taulukossa on esitetty haittavaikutukset kliinisistä tutkimuksista sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista.

Kohdan 4.8 kaikissa taulukoissa käytetyt esiintyvyydet ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$):

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Hengitystieinfektio
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Hyperkalemia, hyponatremia
Hermosto	Yleinen	Heitehuimaus/huimaus, päänsärky
Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinainen	Pahoinvointi
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu, maksan epänormaali toiminta tai hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudosis	Hyvin harvinainen	Angioödeema, ihottuma, urtikaria, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta tälle alttiilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Laboratoriolöydökset

Yleisesti ottaen Atacandilla ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia tavanomaisten laboratoriomääritysten tuloksiin. Hemoglobiiniarvojen lievää laskua on esiintynyt aivan kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estäjien käytön yhteydessä. Atacandia saavien potilaiden laboratorioarvojen rutiiniseuranta ei yleensä ole tarpeen. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kuitenkin suositeltavaa seurata säännöllisesti seerumin kaliumin ja kreatiniinin pitoisuuksia.

Sydämen vajaatoiminnan hoito

Atacandin haittavaikutusprofiili sydämen vajaatoimintapotilailla vastasi lääkeaineen farmakologisia ominaisuuksia ja potilaiden terveydentilaa. Kliinisessä tutkimusprojektissa (CHARM), jossa Atacandin enintään 32 mg:n annoksia (n=3 803) verrattiin plaseboon (n=3 796), 21,0 % kandesartaanisileksiiliä saaneista potilaista ja 16,1 % plaseboa saaneista potilaista keskeytti hoidon haittavaikutusten takia. Kaikkein yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta.

Nämä tapahtumat olivat yleisempiä yli 70-vuotiailla potilailla, diabeetikoilla tai tutkittavilla, jotka saivat muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, etenkin ACE:n estäjää ja/tai spironolaktonia.

Alla olevassa taulukossa on esitetty haittavaikutukset kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista.

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperkalemia
	Hyvin harvinainen	Hyponatremia

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
	harvinainen	
Hermosto	Hyvin harvinainen	Heitehuimaus, päänsärky
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinainen	Pahoinvointi
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu, maksan epänormaali toiminta tai hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin harvinainen	Angioödeema, ihottuma, urtikaria, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta erityisen herkillä potilailla (ks. kohta 4.4)

Laboratoriolöydökset

Hyperkalemia ja munuaisten vajaatoiminta ovat yleisiä potilailla, joilla sydämen vajaatoimintaa hoidetaan Atacandilla. Seerumin kreatiniinin ja kaliumin säännöllistä seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Oireet

Farmakologiselta kannalta tärkein yliannostuksen oire lienee oireinen hypotensio ja heitehuimaus. Yksittäisissä yliannostustapauksissa (jopa 672 mg kandesartaanisileksiiliä) potilas toipui ilman jälkiseuraamuksia.

Hoito

Oireenmukainen hoito tulisi aloittaa, jos symptomaattista hypotensiota ilmaantuu. Elintoimintoja tulisi seurata. Potilas asetetaan selinmakuulle jalat kohotettuina. Jos tämä ei auta, lisätään plasman tilavuutta esim. isotonisella keittosuolaliuoksella. Sympatomimeettisiä lääkkeitä voidaan myös käyttää, jos edellä mainitut toimenpiteet eivät ole riittäviä. Kandesartaania ei voida poistaa hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Angiotensiini II –resptorin salpaajat, ATC-koodi: C09CA06.

Angiotensiini II on reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän tärkein vasoaktiivinen hormoni, ja sillä on merkittävä osa verenpaineen, sydämen vajaatoiminnan ja muiden kardiovaskulaaristen sairauksien patofysiologiassa. Sillä on myös merkitys pääte-elinten hypertrofian ja vaurioiden patogeneesissa. Angiotensiini II:n tärkeimmät fysiologiset vaikutukset, kuten vasokonstriktio, aldosteronierityksen stimulointi, suolan ja veden homeostaasin säätely ja solukasvun stimulointi, välittyvät tyyppi 1 (AT₁) reseptorin välityksellä.

Kandesartaanisileksiili on oraaliseen käyttöön tarkoitettu aihiolääke. Se muuttuu esterihydrolyysin kautta imeytymisen yhteydessä ruoansulatuskanavassa aktiiviseksi lääkeaineeksi, kandesartaaniksi.

Kandesartaani on AT₁-reseptoriselektiivinen AT II-reseptorin salpaaja, joka sitoutuu lujasti reseptoriin ja irtaantuu siitä hitaasti. Sillä ei ole agonistista vaikutusta.

Kandesartaani ei estä angiotensiinikonvertaasia (ACE), joka muuttaa angiotensiini I:n angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Kandesartaani ei vaikuta angiotensiinikonvertaasiin eikä vahvista bradykiniinin eikä substanssi P:n vaikutuksia. Kandesartaania ja ACE:n estäjiä vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kandesartaanisileksitiiliä käyttäneillä oli vähemmän yskää kuin ACE:n estäjiä käyttäneillä. Kandesartaani ei sitoudu eikä salpaa muita hormonireseptoreita eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiovaskulaarisessa säätelyssä. Angiotensiini II (AT₁)-reseptorien salpaaminen lisää annoksesta riippuen plasman reniini-, angiotensiini I - ja angiotensiini II -tasoja ja vähentää plasman aldosteronipitoisuutta.

Hypertensio

Kohonneen verenpaineen hoidossa kandesartaani aiheuttaa annoksesta riippuvan, pitkään kestävän valtimoverenpaineen laskun. Antihypertensiivinen vaikutus johtuu alentuneesta systeemisestä perifeerisestä vastuksesta ilman reflektorista sydämen syketiheyden nousua. Kandesartaanin ei ole todettu aiheuttavan vakavaa eikä äkillistä ensiannoksen hypotensiota eikä ns. rebound-vaikutusta esiinny kandesartaanihoidon lopettamisen jälkeen.

Yhden oraalisen kandesartaanisileksitiiliannoksen jälkeen verenpainetta laskeva vaikutus alkaa yleensä 2 tunnin kuluessa. Jatkuvassa hoidossa suurin osa verenpainetta laskevasta hoitovasteesta saavutetaan kaikilla annoksilla yleensä neljässä viikossa ja vaste säilyy pitkäaikaishoidossa. Annoksen nosto 16 mg:sta 32 mg:aan kerran vuorokaudessa ja siitä saatava keskimääräinen lisähyöty oli meta-analyysin mukaan pieni. Yksilöiden välisten erojen takia annoksen nosto voi vaikuttaa joihinkin potilaisiin keskimääräistä enemmän. Kerran päivässä otettu kandesartaanisileksitiili aikaansaa tehokkaan ja tasaisen verenpaineen laskun 24 tunnin ajaksi; annosten välillä todettavan suurimman ja pienimmän vaikutuksen ero on pieni. Kandesartaanin ja losartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta ja siedettävyyttä verrattiin kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui 1 268 lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavaa potilasta. 32 mg kandesartaanisileksitiiliä kerran vuorokaudessa annettuna alensi verenpainetta (systolinen/diastolinen) 13,1/10,5 mmHg ja 100 mg losartaania kerran vuorokaudessa annettuna 10,0/8,7 mmHg (ero 3,1/1,8 mmHg, $p<0,0001/p<0,0001$).

Kun kandesartaanisileksitiiliä käytetään yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa, verenpaineen lasku voimistuu. Antihypertensiivinen vaikutus lisääntyy myös, kun kandesartaanisileksitiiliä käytetään yhdessä amlodipiinin tai felodipiinin kanssa.

Lääkevalmisteet, jotka estävät reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaa, eivät laske mustaihoisten potilaiden (kuuluvat yleensä populaatioon, joilla on alhainen reniinipitoisuus) verenpainetta yhtä tehokkaasti kuin ei-mustien potilaiden. Näin on myös kandesartaanin kohdalla. Avoimeen kliiniseen tutkimukseen osallistui 5 156 potilasta, joiden diastolinen verenpaine oli koholla ja tässä tutkimuksessa mustien verenpaine aleni huomattavasti vähemmän kandesartaani-hoidon aikana verrattuna ei-mustien potilaiden verenpaineeseen (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg, $p<0,0001/p<0,0001$).

Kandesartaani lisää munuaisten verenkiertoa eikä sillä joko ole vaikutusta glomerulusten suodattumisnopeuteen tai se lisää sitä, jolloin munuaisten verisuonivastus ja filtraatiofraktio pienenevät. Kolme kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin II -tyypin diabetes mellitusta ja mikroalbuminuriaa sairastavia verenpainepotilaita, kandesartaanisileksitiili vähensi virtsaan erittyvää albumiinin määrää (albumiini/kreatiini suhde, keskimäärin 30 %, 95 % luottamusväli: 15-42 %). Tietoa kandesartaanin vaikutuksesta diabeettisen nefropatian etenemiseen ei ole olemassa.

Kandesartaanisileksitiilin 8-16 mg (keskimääräinen annos 12 mg) kerran päivässä vaikutuksia kardiovaskulaarisairastavuuteen ja kuolleisuuteen arvioitiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (Study on Cognition and Prognosis in Elderly), johon osallistui 4 937 lievää tai keskivaikeaa

verenpainetautia sairastavaa vanhuspotilasta (ikä 70-89 vuotta; 21 % $\geq$ 80 vuotta), joiden verenpainetta oli tarkkailtu keskimäärin 3,7 vuotta. Potilaat saivat kandesartaanisileksitiiliä tai plaseboa ja tarvittaessa potilaille lisättiin myös jokin muu verenpainetta alentava hoito. Kandesartaania saavien ryhmässä verenpaine aleni 166/90 mmHg:stä 145/80 mmHg:iin ja kontrolliryhmässä 167/90 mmHg:stä 149/82 mmHg:iin. Tutkimuksen ensisijaisen päätetapahtuman, merkittävien kardiovaskulaaristen tapahtumien (kardiovaskulaarikuolleisuus, ei-fataali aivohalvaus ja ei-fataali sydäninfarkti) ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Kandesartaania saaneiden ryhmässä oli 26,7 tapahtumaa 1000 potilasvuotta kohti ja kontrolliryhmässä 30,0 tapahtumaa 1000 potilasvuotta kohti (suhteellinen riski 0,89, 95 % CI 0,75:sta 1,06:een, $p=0,19$).

Sydämen vajaatoiminta

Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) - tutkimuksessa kandesartaanisileksitiilihoidon havaittiin vähentävän kuolleisuutta ja sydämen vajaatoiminnan aiheuttamaa sairaalahoidon tarvetta sekä lievittävän oireita potilaissa, joilla on vasemman kammion systolinen toimintahäiriö.

Tähän plasebokontrolloituun, kaksoissokkoutettuun tutkimusohjelmaan osallistui potilaita, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA II-IV), ja se koostui kolmesta erillisestä tutkimuksesta. CHARM-Alternative-tutkimukseen ($n=2\,028$) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli $\leq 40\%$ ja jotka eivät saaneet ACE:n estäjää siedettävyyssongelmien (lähinnä yskän, 72 %) takia, CHARM-Added-tutkimukseen ($n=2\,548$) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli $\leq 40\%$ ja jotka saivat ACE:n estäjää, ja CHARM-Preserved-tutkimukseen ($n=3\,023$) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli $> 40\%$. Potilaat, joiden sydämen vajaatoiminnan hoito oli lähtötilanteessa optimaalinen, satunnaistettiin saamaan plaseboa tai kandesartaanisileksitiiliä (annos titrattiin 4 mg:sta tai 8 mg:sta kerran vuorokaudessa 32 mg:aan kerran vuorokaudessa tai suurimpaan siedettyyn annokseen; keskimääräinen annos 24 mg), ja seuranta-ajan mediaani oli 37,7 kuukautta. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen 63 % potilaista, jotka saivat edelleen kandesartaanisileksitiiliä (89 %), saivat 32 mg:n tavoiteannosta.

CHARM-Alternative-tutkimuksessa kandesartaani vähensi plaseboon verrattuna merkitsevästi kardiovaskulaarikuolleisuuden ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa (haitallisen tapahtuman todennäköisyyttä mittaava vaarasuhde (hazard ratio, HR) 0,77; (95 % luottamusväli 0,67-0,89; $p < 0,001$). Tämä vastaa 23 % suhteellista riskin pienenemistä. Kandesartaanipotilaista 33,0 %:lla (95 % luottamusväli: 30,1-36,0) ja plasebopotilaista 40,0 %:lla (95 % luottamusväli: 37,0-43,1) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 7,0 % (95 % luottamusväli: 11,2-2,8). Tutkimuksen aikana oli hoidettava 14 potilasta, jotta vältettiin yksi kardiovaskulaaritapahtuman aiheuttama kuolema tai yksi sydämen vajaatoiminnan aiheuttama sairaalahoito. Kandesartaani vähensi merkitsevästi myös mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden tai sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa; vaarasuhde 0,80 (95 % luottamusväli 0,70-0,92; $p=0,001$). Kandesartaanipotilaista 36,6 %:lla (95 % luottamusväli: 33,7-39,7) ja plasebopotilaista 42,7 %:lla (95 % luottamusväli: 39,6-45,8) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 6,0 % (95 % luottamusväli: 10,3-1,8). Näiden yhdistettyjen lopputapahtumien kuolleisuus- ja sairastavuuskomponentit (kroonisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoito) myötävaikuttivat kumpikin kandesartaanin suotuisiin vaikutuksiin. Kandesartaanisileksitiilihoito paransi potilaiden NYHA-luokkaa ($p=0,008$).

CHARM-Added-tutkimuksessa kandesartaani vähensi plaseboon verrattuna merkitsevästi kardiovaskulaarikuolleisuuden ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa; vaarasuhde 0,85 (95 % luottamusväli 0,75-0,96; $p < 0,011$). Tämä vastaa 15 % suhteellista riskin pienenemistä. Kandesartaanipotilaista 37,9 %:lla (95 % luottamusväli: 35,2 to 40,6) ja plasebopotilaista 42,3 %:lla (95 % luottamusväli: 39,6-45,1) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 4,4 % (95 % luottamusväli: 8,2-0,6). Tutkimuksen aikana oli hoidettava 23 potilasta, jotta vältettiin yksi kardiovaskulaaritapahtuman aiheuttama kuolema tai yksi sydämen vajaatoiminnan aiheuttama sairaalahoito. Kandesartaani vähensi merkitsevästi myös mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden tai sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen

sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa; vaarasuhde 0,87 (95 % luottamusväli 0,78-0,98; $p=0,021$). Kandesartaanipotilaista 42,2 %:lla (95 % luottamusväli: 39,5-45,0) ja plasebopotilaista 46,1 %:lla (95 % luottamusväli: 43,4-48,9) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 3,9 % (95 % luottamusväli: 7,8-0,1). Näiden yhdistettyjen lopputapahtumien kuolleisuus- ja sairastavuuskomponentit myötävaikuttivat kumpikin kandesartaanin suotuisiin vaikutuksiin. Kandesartaanisileksitiilihoito paransi potilaiden NYHA-luokkaa ($p=0,020$).

CHARM-Preserved-tutkimuksessa ei saavutettu tilastollisesti merkitsevää vähenemistä kardiovaskulaarikuolleisuuden ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistetyn lopputapahtuman suhteen; vaarasuhde 0,89 (95 % luottamusväli 0,77-1,03; $p=0,118$).

Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus ei ollut tilastollisesti merkitsevä, kun sitä tutkittiin erikseen kaikissa kolmessa CHARM-tutkimuksessa. Mistä tahansa syystä johtuvaa kuolleisuutta tutkittiin kuitenkin myös yhdistetyissä populaatioissa, CHARM-Alternative- ja CHARM-Added-tutkimuksissa; vaarasuhde 0,88 (95 % luottamusväli 0,79-0,98; $p=0,018$) sekä kaikissa kolmessa tutkimuksessa; vaarasuhde 0,91 (95 % luottamusväli 0,83-1,00; $p=0,055$).

Kandesartaanin suotuisat vaikutukset kardiovaskulaarikuolleisuuteen ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttamaan sairaalahoitoon olivat yhdenmukaisia iästä, sukupuolesta ja muista samanaikaisista lääkityksistä riippumatta. Kandesartaani oli tehokas myös potilaissa, jotka käyttivät samanaikaisesti sekä beetasalpaajia että ACE:n estäjiä, ja hyöty saavutettiin riippumatta siitä, käyttivätkö potilaat ACE:n estäjiä hoitosuosituksen mukaisina tavoiteannoksina tai eivät.

Potilaissa, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta ja heikentynyt vasemman kammion systolinen toiminta (vasemman kammion ejektiofraktio ≤ 40 %), kandesartaani pienentää systeemistä verisuonivastusta ja keuhkokapillaarien kiilapainetta, lisää plasman reniiniaktiivisuutta ja angiotensiini II -pitoisuutta sekä pienentää aldosteronipitoisuutta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Oraalisen annon jälkeen kandesartaanisileksitiili muuttuu aktiiviseksi lääkeaineeksi kandesartaaniksi. Kandesartaanin oraaliliuoksen absoluuttinen hyötyosuus on noin 40 %. Tablettimuodon suhteellinen hyötyosuus verrattuna samanlaiseen oraaliliuokseen on noin 34 %, jossa on hyvin vähän vaihtelua. Tabletin absoluuttisen hyötyosuuden arvioidaan olevan siten 14 %. Keskimääräinen kandesartaanin huippupitoisuus seerumissa (C_{max}) saavutetaan 3-4 tunnissa tabletin ottamisen jälkeen. Terapeuttisella annosvälillä kandesartaanin pitoisuudet seerumissa nousevat lineaarisesti annosta nostettaessa. Kandesartaanin farmakokinetiikassa ei ole havaittu eroja sukupuolten välillä. Ruoka ei vaikuta merkittävästi kandesartaanin pitoisuus-aikakäyrän alaiseen pinta-alaan (AUC-arvoihin).

Kandesartaani sitoutuu lähes kokonaan plasman proteiineihin (yli 99 %). Kandesartaanin näennäinen jakautumistilavuus on noin 0,1 litraa/kg.

Ruoka ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Kandesartaani eliminoiduu pääasiassa muuttumattomana virtsan ja sapen kautta ja vain pieni määrä eliminoiduu maksan metaboliassa (CYP2C9). Käytettävissä olevien interaktiotutkimusten mukaan kandesartaani ei vaikuta CYP2C9 eikä CYP3A4 isoentsyymeihin. Yhteisvaikutuksia ei odoteta *in vitro* -tietojen perusteella tapahtuvan *in vivo* niiden lääkkeiden kanssa, joiden metabolia on riippuvainen sytokromi P450 isoentsyymeistä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4. Kandesartaanin terminaalinen puoliintumisaika on keskimäärin 9 tuntia. Kertymistä ei tapahdu lääkettä toistuvasti otettaessa.

Kandesartaanin kokonaisplasmapuhdistuma on noin 0,37 ml/min/kg ja munuaispuhdistuma noin 0,19 ml/min/kg. Kandesartaani poistuu munuaisten kautta glomerulussuodatuksessa sekä aktiivisessa tubulaarisessa erityksessä. Suun kautta annetusta radioaktiivisesta ^{14}C kandesartaanisileksiili-annoksesta noin 26 % erittyy virtsaan kandesartaanina ja 7 % inaktiivisena metaboliittina ja noin 56 % erittyy ulosteisiin kandesartaanina ja 10 % inaktiivisena metaboliittina.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Vanhuksilla (yli 65 vuotiaat) kandesartaanin $C_{\max}$ – ja AUC-arvot ovat noin 50 % ja 80 % suuremmat kuin nuorissa. Kuitenkin verenpainevaste ja hättävaiikutusten esiintyminen yhden Atacand annoksen jälkeen ovat yhtäsuuret molemmissa ryhmissä (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, $C_{\max}$ -arvot nousivat noin 50 % ja AUC -arvot 70 % lääkettä toistuvasti annettaessa, mutta puoliintumisaika ($t_{1/2}$) ei muuttunut verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta on normaali. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista mitatut $C_{\max}$ -arvot suurensivat noin 50 % ja AUC -arvot 110 %. Kandesartaanin terminaalinen $t_{1/2}$ oli lähes kaksinkertainen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Kandesartaania saavista hemodialyysipotilaista mitattu AUC oli samanlainen kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista mitattu.

Kahdessa tutkimuksessa, joihin kumpaankin osallistui lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita, kandesartaanin keskimääräiset AUC-arvot suurensivat toisessa tutkimuksessa noin 20 % ja toisessa noin 80 % (ks. kohta 4.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kokemusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kliinisesti käytetyillä annoksilla ei havaittu epänormaalia systeemistä eikä kohde-elimen toksisuutta. Prekliinisissä tutkimuksissa hiirillä, rotilla, koirilla ja apinoilla suuret annokset kandesartaania vaikuttivat munuaisiin ja punasoluarvoihin. Kandesartaani laski veren punasoluarvoja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Kandesartaanin aiheuttamat munuaisvaikutukset (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulaarinen laajentuma, tubulaarinen basofilia, kohonneet plasman urea- ja kreatiniinipitoisuudet) voivat olla seurausta verenpaineen alentumisen vuoksi muuttuneesta munuaisten läpivirtauksesta. Kandesartaani indusoi lisäksi jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa. Näiden muutosten katsotaan johtuvan kandesartaanin farmakologisista ominaisuuksista. Käytettäessä kandesartaania terapeuttisina annoksina ihmisille munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa ei näytä olevan merkitystä.

Sikiötoksisuutta on tavattu raskauden myöhäisemmässä vaiheessa (ks. kohta 4.6).

In vitro ja *in vivo* mutageenisuustesteissä kliinistä käyttöä vastaavassa tilanteessa kandesartaani ei osoittautunut mutageeniseksi tai klastogeeniseksi.

Karsinogeenisuudesta ei ole todisteita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

[täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[täytetään kansallisesti]

6.3 Kestoaika

[täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

[täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen} kotisivuilta.

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO / PULLON PAHVIKOTELO / PULLON
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 2 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 4 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 8 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 16 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 32 mg tabletit

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

kandesartaanisileksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**Folio ilman rei'itystä, rei'itetty folio****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 2 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 4 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 8 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 16 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 32 mg tabletit

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

kandesartaanisileksiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**Kalenterifolio ilman rei'itystä (7, 14, 28, 56 ja 98 tablettia)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 2 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 4 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 8 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 16 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 32 mg tabletit

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

kandesartaanisileksiili

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma Ti Ke To Pe La Su

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 2 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 4 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 8 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 16 mg tabletit
Atacand ja muut nimet (ks. liite I) 32 mg tabletti

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Kandesartaanisileksiitiili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Atacand on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Atacandia
3. Miten Atacandia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Atacandin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ ATACAND ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Lääkkeesi nimi on Atacand. Vaikuttava-aine on kandesartaanisileksiitiili. Se kuuluu lääkeaineryhmään nimeltä angiotensiini II reseptoriantagonistit. Se toimii rentouttamalla ja laajentamalla verisuoniasi. Tämä saa verenpaineesi laskemaan. Se myös helpottaa sydäntäsi pumpaamaan verta kaikkialle elimistöösi.

Tätä lääkettä käytetään seuraaviin tarkoituksiin:

- aikuispotilaiden kohonneen verenpaineen (hypertensio) hoito.
- aikuispotilaiden sydämen vajaatoiminnan hoito angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE:n estäjien) lisäksi silloin kun sydänlihaksen toiminta on heikentynyt, tai kun ACE:n estäjiä ei voida käyttää (ACE:n estäjät ovat lääkeryhmä, jota käytetään sydämen vajaatoiminnan hoitoon).

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT ATACANDIA

Älä käytä Atacandia

- jos olet allerginen (yliherkkä) kandesartaanisileksiitiilille tai Atacandin jollekin muulle aineelle (katso kohta 6).
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. (Atacand --valmisteen käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana – ks. kohta Raskaus.)
- jos sinulla on vaikea maksasairaus tai sappiteiden ahtauma (sappinesteen vapautuminen sappirakosta heikentynyt).

Jos olet epävarma siitä, koskeeko mikään näistä sinua, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen kuin käytät Atacandia.

Ole erityisen varovainen Atacandin suhteen

Ennen Atacandin käyttöä ja sen aikana, kerro lääkärille jos

- sinulla on sydän-, maksa- tai munuaissairaus tai olet dialyysihoidossa,
- sinulle on äskettäin tehty munuaisensiirto,
- oksentelet, tai sinulla on äskettäin ollut vaikeaa oksentelua tai sinulla on ripuli,
- sinulla on Connin oireyhtymäksi kutsuttu lisämunuaissairaus (kutsutaan myös primaariseksi hyperaldosteronismiksi),
- sinulla on matala verenpaine,
- sinulla on joskus ollut aivohalvaus.
- Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Atacand -valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta Raskaus).

Jos sinulla on jokin yllämainituista tiloista, lääkäri saattaa tarkistaa tilasi useammin ja tehdä joitakin lisätutkimuksia.

Jos olet menossa leikkaukseen, kerro lääkärille tai hammaslääkärille käyttäväsi Atacandia. Tämä johtuu siitä, että Atacand yhdessä joidenkin anestesia-aineiden kanssa voi aiheuttaa verenpaineen laskun.

Käyttö lapsilla

Atacandin käytöstä lapsille (alle 18-vuotiaat) ei ole kokemusta. Tästä syystä Atacandia ei tule antaa lapsille.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Atacand voi muuttaa muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia ja muut lääkevalmisteet voivat muuttaa Atacandin vaikutuksia. Jos käytät tiettyjä lääkkeitä, saattaa lääkäri pyytää aika ajoin verikokeita.

Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:

- Muut verenpainetta alentavat lääkkeet, mukaan lukien beetasalpaajat, diatsoksidi ja ACE:n estäjät, kuten enalapriili, kaptopriili, lisinopriili tai ramipriili.
- Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID), kuten ibuprofeeni, naprokseeni tai diklofenaakki, selekoksibi tai etorikoksibi (lääkkeet, jotka lievittävät kipua ja tulehdusta).
- Asetyyylisalisyylihappo (jos käytät enemmän kuin 3 grammaa päivittäin) (lääke, joka lievittää kipua ja tulehdusta).
- Kaliumilisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet (lääkkeet, jotka lisäävät veren kaliumpitoisuutta).
- Hepariini (verenohennuslääke).
- Nesteenoistolääkkeet (diureetit).
- Litium (mielenterveyslääke).

Atacandin käyttö ruuan ja juoman kanssa (erityisesti alkoholin kanssa)

- Voit ottaa Atacandia ruuan kanssa tai ilman ruokaa.
- Kun sinulle määrätään Atacandia, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin juot alkoholia. Alkoholi voi saada sinut tuntemaan pyörrytystä tai huimausta.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Atacand -valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Atacand --valmisteen sijasta. Atacand -valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen

kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Atacand -valmisteen käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, erityisesti, jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jotkut ihmiset voivat tuntea olonsa väsyneeksi tai huimausta Atacand-hoidon aikana. Jos tunnet niin, älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Tärkeää tietoa Atacandin sisältämistä aineista

Atacand sisältää laktoosia, joka on eräs sokerityyppi. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, ota yhteys lääkäriin ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. MITEN ATACANDIA KÄYTETÄÄN

Ota Atacandia juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. On tärkeää, että otat Atacand-annoksesi joka päivä.

Voit ottaa Atacand-tablettisi ruuan kanssa tai ilman.

Niele tabletti veden kera.

Yritä ottaa tabletti aina samaan aikaan päivästä. Tämä auttaa sinua muistamaan tabletin ottamisen.

Kohonnut verenpaine:

- Tavanomainen annos on 8 mg kerran päivässä. Lääkäri voi suurentaa annosta 16 mg:aan kerran päivässä ja edelleen 32 mg:aan kerran päivässä riippuen verenpainevasteesta riippuen.
- Lääkäri voi määrätä pienemmän aloitusannoksen joillekin potilaille, joilla on maksa- tai munuaissairaus, tai jotka ovat hiljattain menettäneet runsaasti nestettä elimistöstään, esimerkiksi oksentamisen, ripulin tai nesteidenpoistolääkkeiden vuoksi.
- Joidenkin mustaihoisten potilaiden vaste tämän tyyppiselle lääkkeelle voi olla heikentynyt, kun heitä hoidetaan ainoastaan Atacandilla, ja nämä potilaat saattavat tarvita suuremman annoksen.

Sydämen vajaatoiminta:

- Tavanomainen Atacandin aloitusannos on 4 mg kerran päivässä. Lääkäri voi suurentaa annosta kaksinkertaistamalla annoksen vähintään kahden viikon välein korkeintaan 32 mg:aan kerran päivässä asti. Atacandia voidaan ottaa muiden sydämen vajaatoimintaan tarkoitettujen lääkkeiden kanssa, ja lääkärisi päättää, mikä hoito sopii sinulle.

Jos otat enemmän Atacandia kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän Atacandia kuin lääkäri on määrännyt, ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai Myrkytystietokeskukseen (p. 09-471 977, vaihde 09-4711) saadaksesi neuvoja.

Jos unohdat ottaa Atacand-annoksesi

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen, vaan ota seuraava annos normaalisti.

Jos lopetat Atacandin käytön

Jos lopetat Atacandin käytön, verenpaineesi saattaa jälleen nousta. Tämän vuoksi älä lopeta Atacand-lääkityksen käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Atacandkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. On tärkeää, että tiedät millaisia nämä haittavaikutukset voivat olla.

Lopeta Atacandin käyttö ja hakeudu välittömästi hoitoon, jos sinulla ilmenee jonkin seuraavista allergisista reaktioista:

- hengitysvaikeuksia, joko kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turvotusten kanssa tai ilman,
- kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turvotus, joka voi aiheuttaa nielemisvaikeuksia,
- vaikea ihon kutina (näppylät).

Atacand saattaa aiheuttaa valkosolujen vähentymistä. Vastustuskykyysi tulehduksia kohtaan voi heikentyä ja saatat tuntea itsesi väsyneeksi. Sinulle voi tulla myös jokin tulehdus ja kuumetta. Jos näin tapahtuu, käänny lääkärin puoleen. Lääkäri saattaa aika ajoin pyytää verikokeita tarkastaakseen vaikuttaako Atacand veriarvoihisi (agranulosytoosi).

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Yleinen (esiintyy 1-10 käyttäjällä sadasta)

- Huimauksen/pyörrytyksen tunne.
- Päänsärky.
- Hengitystieinfektio.
- Matala verenpaine. Tämä voi aiheuttaa heikotusta ja huimausta.
- Muutokset verikoetuloksissa:
 - Kohonnut veren kaliumpitoisuus, etenkin jos sinulla jo on munuaissairaus tai sydämen vajaatoiminta. Jos tämä on vakava, saatat tuntea olosi väsyneeksi ja heikoksi tai sinulla voi ilmetä epäsäännöllistä sydämen sykettä tai pistelyä.
- Vaikutukset munuaisten toimintaan, etenkin jos sinulla jo on munuaissairaus tai sydämen vajaatoiminta. Hyvin harvoin saattaa esiintyä munuaisten vajaatoimintaa.

Hyvin harvinainen (esiintyy harvemmallakin kuin yhdellä käyttäjällä 10 000:sta)

- Kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoaminen.
- Veren punasolujen tai valkosolujen vähentyminen. Saatat tuntea olosi väsyneeksi, sinulla voi esiintyä infektioita tai kuumetta.
- Ihottuma tai näppyläinen ihottuma (nokkosihottuma).
- Kutina.
- Selkä-, nivel- ja lihaskipu.
- Muutokset maksan toiminnassa, mukaan lukien maksatulehdus (hepatiitti). Saatat tuntea väsymystä ja havaita ihon ja silmän valkuaisen kellastumista sekä flunssan kaltaisia oireita.
- Pahoinvointi.
- Muutokset verikoetuloksissa:
 - Vähentynyt veren natriumpitoisuus. Jos tämä on vakava, saatat tuntea olosi heikoksi, väsyneeksi tai sinulla voi ilmetä lihaskramppeja.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. ATACANDIN SÄILYTTÄMINEN

[täytetään kansallisesti]

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

- Älä käytä Atacandia pakkauksessa, läpipainopakkauksessa tai pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Atacand sisältää

[täytetään kansallisesti]

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

[täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Jäsenvaltio	Nimi
Itävalta, Belgia, Bulgaria, Kypros, Tshekki, Tanska, Viro, Suomi, Ranska, Saksa, Kreikka, Unkari, Islanti, Irlanti, Latvia, Liettua, Luxemburg, Malta, Alankomaat, Norja, Puola, Portugali, Romania, Slovakia, Slovenia, Espanja, Ruotsi, Iso-Britannia	Atacand
Italia	Ratacand
Ruotsi	Racanda

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

[täytetään kansallisesti]