

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN HET
GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEGEN, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 2 mg - Tabletten	2 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 4 mg - Tabletten	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 8 mg - Tabletten	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 16 mg - Tabletten	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 32 mg - Tabletten	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Oostenrijk	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 4 mg – Tabletten	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Oostenrijk	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 8 mg – Tabletten	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Oostenrijk	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 16 mg – Tabletten	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Oostenrijk	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 32 mg – Tabletten	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
België	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	2 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
België	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
België	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
België	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
België	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Bulgarije	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Bulgarije	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Bulgarije	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Cyprus	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Cyprus	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Cyprus	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Cyprus	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Tsjechië	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, United Kingdom	Atacand 4 mg	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Tsjechië	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, United Kingdom	Atacand 8 mg	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Tsjechië	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, United Kingdom	Atacand 16 mg	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Denmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Denemarken	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Denemarken	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Denemarken	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Estland	AstraZeneca AB, Strängnäs vägen 44, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Estland	AstraZeneca AB, Strängnäs vägen 44, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Estland	AstraZeneca AB, Strängnäs vägen 44, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	2 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Frankrijk	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 4 mg, comprimé sécable	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Frankrijk	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 8 mg, comprimé sécable	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Frankrijk	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 16 mg, comprimé sécable	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Frankrijk	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 32 mg, comprimé sécable	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 4 mg, comprimé sécable	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 8 mg, comprimé sécable	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 16 mg, comprimé sécable	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 32 mg, comprimé sécable	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Duitsland	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand 4 mg	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Duitsland	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand 8 mg	8mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Duitsland	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand 16 mg	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Duitsland	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand PROTECT 32 mg Tabletten	32mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Duitsland	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 2 mg Tabletten	2 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Duitsland	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 4 mg Tabletten	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Duitsland	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 8 mg Tabletten	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Duitsland	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 16 mg Tabletten	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Duitsland	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 32 mg Tabletten	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Griekenland	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astrnafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	2 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Griekenland	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Griekenland	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Griekenland	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Griekenland	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Hongarije	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146 Hungary	Atacand	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Hongarije	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146 Hungary	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
IJsland	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
IJsland	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
IJsland	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
IJsland	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Ierland	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	2 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Ierland	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Ierland	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Ierland	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Ierland	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Ierland	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 2 mg	2 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Ierland	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 4 mg	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Ierland	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 8 mg	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Ierland	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 16 mg	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Ierland	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 32 mg	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Italië	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) - Italy	Ratacand	2 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Italië	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) - Italy	Ratacand	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Italië	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) - Italy	Ratacand	8mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Italië	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) - Italy	Ratacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Italië	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) - Italy	Ratacand	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Italië	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 2 mg	2 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Italië	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 4 mg	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Italië	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 8 mg	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Italië	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 16 mg	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Italië	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 32 mg	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Letland	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Letland	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Litouwen	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Litouwen	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Litouwen	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Litouwen	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	2 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	8mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Malta	AstraZeneca AB, Gärtunavägen, S-15185, Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Malta	AstraZeneca AB, Gärtunavägen, S-15185, Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Nederland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 2, tabletten 2 mg	2 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Nederland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 4, tabletten 4 mg	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Nederland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 8, tabletten 8 mg	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Nederland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 16, tabletten 16 mg	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Nederland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 32, tabletten 32 mg	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Noorwegen	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Noorwegen	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	8mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Noorwegen	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Noorwegen	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	32mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Polen	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen, Sweden	Atacand	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Polen	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen, Sweden	Atacand	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Polen	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen, Sweden	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Polen	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen, Sweden	Atacand	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	2 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand 32 mg	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	2 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Roemenië	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 8 mg	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Roemenië	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 16 mg	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Roemenië	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 32 mg	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Slowaakse Republiek	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand 8 mg	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Slowaakse Republiek	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand 16 mg	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Slowaakse Republiek	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand 32 mg	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Slovenië	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 4 mg	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Slovenië	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 8 mg	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Slovenië	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 16 mg	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Slovenië	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 32 mg	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Spanje	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 4 mg comprimidos	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Spanje	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 8 mg comprimidos	8mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Spanje	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 16 mg comprimidos	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Spanje	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 32 mg comprimidos	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Spanje	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 4 mg comprimidos	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Spanje	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 8 mg comprimidos	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Spanje	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 16 mg comprimidos	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Spanje	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 32 mg comprimidos	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Spanje	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 4 mg comprimidos	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Spanje	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 8 mg comprimidos	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Spanje	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 16 mg comprimidos	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Spanje	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 32 mg comprimidos	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Zweden	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	2 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Zweden	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Zweden	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Zweden	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Zweden	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Zweden	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Zweden	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	8mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Zweden	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Zweden	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	2 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 2 mg	2 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 4 mg	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 8 mg	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Verenigd Koninkrijk	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 16 mg	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 32 mg	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 2 mg	2 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 4 mg	4 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 8 mg	8 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Verenigd Koninkrijk	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 16 mg	16 mg	Tablet	Voor oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 32 mg	32 mg	Tablet	Voor oraal gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN ATACAND EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Atacand bevat candesartancilexetil, een angiotensinereceptorblokker (ARB), en is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen en van volwassenen met hartfalen en een gestoorde systolische functie van het linkerventrikel (ejectiefractie van het linkerventrikel $\leq 40\%$) als aanvulling op therapie met angiotensineconverterend-enzymremmers (ACE-remmers) of wanneer ACE-remmers niet worden verdragen.

Dit geneesmiddel kwam in aanmerking voor harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken. Er werd een verwijzingsprocedure in gang gezet om verschillen weg te nemen en de nationaal goedgekeurde productinformatiedocumenten in heel Europa te harmoniseren.

Met het oog op harmonisatie bestudeerde het CHMP de nationale productinformatiedocumenten, de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte antwoorden en de beschikbare wetenschappelijke kennis.

Een aantal afwijkende onderdelen werd bestudeerd, met name de rubrieken 4.1, 4.2, 4.3 en 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken. Ook andere rubrieken werden geharmoniseerd.

Rubriek 4.1 Therapeutische indicaties

Indicatie voor hypertensie

De indicatie voor hypertensie was in alle lidstaten goedgekeurd. Het CHMP keurde de formulering ‘*essentiële hypertensie*’ goed.

Indicatie voor hartfalen

De indicatie voor hartfalen was in alle lidstaten goedgekeurd, maar in één lidstaat werden patiënten die volgens de classificatie van de New York Heart Association (NYHA) in functionele klasse IV vallen, voor de goedgekeurde indicatie uitgesloten.

Het CHMP heeft de achterliggende redenen voor deze uitsluiting besproken. Op basis van de beschikbare gegevens, waaronder de resultaten van het onderzoeksprogramma CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity), waaraan patiënten in functionele klasse II t/m IV volgens de NYHA-classificatie deelnamen, stelde het Comité dat er geen reden is om patiënten uit NYHA-klasse IV uit te sluiten. Hoewel erkend werd dat de gegevens voor deze populatie beperkt zijn, bleek uit analyse van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie ten gevolge van hartfalen per NYHA-klasse subgroep in de onderzoeken onder patiënten met een lage ejectiefractie (de CHARM-programmaonderdelen CHARM-Alternative en CHARM-Added samen) dat de hazardratio (HR) in elke NYHA-subgroep lager dan 1,0 was ten gunste van candesartan in vergelijking met placebo.

Daarnaast waren er geen dwingende aanwijzingen dat de resultaten in de NYHA-klasse subgroepen opvallend afweken van de resultaten die voor de algehele populatie werden beschreven. Bovendien is er geen duidelijke biologische reden waarom patiënten in NYHA-klasse IV anders op candesartan zouden reageren dan andere patiënten, bijvoorbeeld die in NYHA-klasse III.

Het CHMP was van oordeel dat de baten-risicoverhouding ook voor patiënten in NYHA-klasse IV positief is, en besloot derhalve deze patiënten niet uit te sluiten, zoals aanbevolen door de European Society of Cardiology (ESC).

De overeengekomen indicaties waren:

Atacand is geïndiceerd voor:

- *de behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen;*
- *de behandeling van volwassen patiënten met hartfalen en gestoorde systolische functie van het linkerventrikel (ejectiefractie van het linkerventrikel $\leq 40\%$) als aanvulling op therapie met ACE-remmers of wanneer ACE-remmers niet worden verdragen.*

Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering bij hypertensie

De aanbevolen startdosering en gebruikelijke onderhoudsdosering van candesartan is 8 mg. In de meeste lidstaten was een doseringsschema tot maximaal 32 mg goedgekeurd. In één lidstaat werd in de samenvatting van de productkenmerken de toevoeging van een calciumkanaalblokker als aanvullende alternatieve strategie genoemd.

De dosis van 32 mg wordt ondersteund door onderzoeksresultaten bij hypertensieve patiënten en door een onlangs gepubliceerde dosisresponsanalyse door *Karlson et al. 2009*. Patiënten die op monotherapie met candesartan in lagere doses reageerden met een lichte verlaging van de bloeddruk, hebben mogelijk meer baat bij de volledige dosis van 32 mg. In de recente European Society of Hypertension (ESH)-richtlijnen (*Mancia et al. 2007*) en de Amerikaanse Joint National Committee (JNC) VII-richtlijnen (*Chobanian et al. 2003*) voor de behandeling van hypertensie wordt aangegeven dat de voordelen aanzienlijk kunnen zijn, zelfs wanneer de bloeddruk maar weinig omlaag wordt gebracht en de initiële bloeddruk lager is dan de gebruikelijke grenswaarde voor de definitie van hypertensie. Dit wordt ook bevestigd in de recente meta-analyse van gerandomiseerde proeven door *Law et al. 2009*.

Sommige onderzoeken ondersteunen de toevoeging van een calciumkanaalblokker als aanvullende strategie (*Farsang et al. 2001, Morgan and Anderson 2002 en Lindholm et al. 2003*). Verwijzing naar een verhoogd antihypertensief effect bij combinatie van candesartancilexetil met een calciumkanaalblokker als amlodipine of felodipine werd echter niet in rubriek 4.2 maar in rubriek 5.1 opgenomen.

Het CHMP was van oordeel dat de beschikbare klinische gegevens het gebruik van candesartan in een dosis van maximaal 32 mg voor de behandeling van hypertensie ondersteunen. Een verwijzing dat candesartan ook samen met andere antihypertensiva kan worden toegediend, werd eveneens opgenomen.

Daarnaast werden rubrieken geharmoniseerd die betrekking hadden op het gebruik bij speciale populaties als ouderen, patiënten met intravasculaire volumedepletie, patiënten met een gestoorde nier- en leverfunctie en patiënten van zwarte etniciteit.

Wat betreft ouderen was het CHMP van oordeel dat bij patiënten ouder dan 75 jaar geen aanpassing van de startdosis nodig was.

Voor patiënten met een gestoorde leverfunctie werd de startdosis gewijzigd van 2 mg in 4 mg. De resultaten van twee klinische onderzoeken naar het farmacokinetische profiel van candesartan bij patiënten met een gestoorde leverfunctie en de publicatie door *Hoogkamer et al. 1998*, waarin een startdosis van 12 mg werd gebruikt, wijzen uit dat een lichte tot matige leverfunctiestoornis geen relevant effect heeft op de farmacokinetiek van candesartan en dat derhalve geen dosisaanpassing nodig is. Deze conclusie is ook bevestigd in een ander onderzoek, waarin een nog hogere startdosis werd onderzocht.

Dosering bij hartfalen

De dosering voor patiënten met hartfalen was in alle lidstaten gelijk. De gebruikelijke aanbevolen startdosering van Atacand is 4 mg eenmaal daags. Verhoging tot de streefdosering van 32 mg eenmaal daags (maximale dosis) of de hoogste verdragen dosering vindt plaats door verdubbeling van de dosis met tussenpozen van ten minste twee weken.

Wat betreft gelijktijdige therapie is de actuele zorgstandaard voor patiënten volgens de ESC-richtlijnen voor hartfalen (ESC HF, 2008) een passende dosis van een bètablokker en een ACE-remmer. Als deze middelen minder effectief blijken, moet toevoeging van een ARB of een kaliumsparend diureticum worden overwogen.

De resultaten van het CHARM-programma lieten duidelijke voordelen met betrekking tot cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit zien bij patiënten met hartfalen die werden behandeld met candesartan en gelijktijdige medicatie. Patiënten die werden behandeld met candesartan, een ACE-remmer en een kaliumsparend diureticum liepen echter een verhoogde kans op hyperkaliëmie. Patiënten die een dergelijke combinatietherapie ontvangen, moeten nauwlettend en regelmatig worden gecontroleerd. Het CHMP was daarom van mening dat, hoewel candesartan samen met andere

middelen voor hartfalen (waaronder ACE-remmers, bètablokkers, diuretica en digitalis of een combinatie hiervan) kan worden toegediend, de combinatie van een ACE-remmer, een kaliumsparend diureticum en candesartan niet kan worden aanbevolen.

Rubriek 4.3 Contra-indicaties

Zwangerschap en borstvoeding

Voorheen was een volledige contra-indicatie voor alle trimesters van de zwangerschap en voor de periode van borstvoeding in de samenvatting van de productkenmerken opgenomen. In het CHMP/PhVWP-rapport over het gebruik van ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's) tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007) wordt er echter op gewezen dat een contra-indicatie tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet terecht is; het gebruik van AIIRA's in het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen. Het gebruik van AIIRA's in het tweede en derde trimester is gecontra-indiceerd.

Het CHMP besloot ook tot opname van een contra-indicatie voor patiënten die overgevoelig zijn voor candesartan of een van de hulpstoffen, en voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en/of cholestase.

Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen met betrekking tot nierfunctiestoornis, gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer bij hartfalen, hemodialyse, nierarteriestenose, niertransplantatie, hypotensie, anesthesie en chirurgie, aorta- en mitralisklepstenose, primair hyperaldosteronisme en hyperkaliëmie werden geharmoniseerd. Overeenkomstig het hierboven beschrevene kan bij patiënten met hartfalen die met candesartan worden behandeld, hyperkaliëmie optreden. Daarom wordt periodieke controle van het kaliumgehalte in serum aanbevolen. De combinatie van een ACE-remmer, een kaliumsparend diureticum en candesartan wordt niet aanbevolen en dient alleen te worden overwogen na zorgvuldige evaluatie van de mogelijke voordelen en risico's.

Rubriek 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Op basis van de verstrekte informatie keurde het CHMP als geharmoniseerde tekst voor angiotensine-II-receptorantagonisten de standaardwaarschuwing goed die door de werkgroep Geneesmiddelenbewaking van het CHMP voor alle angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's) is uitgewerkt: het gebruik van AIIRA's in het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen; het gebruik van AIIRA's in het tweede en derde trimester is gecontra-indiceerd.

Rubriek 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het CHMP stelde vast dat het op grond van de farmacologische werking van het middel aannemelijk is dat het middel invloed heeft op de rijvaardigheid. Daarom werd deze rubriek geharmoniseerd om aan te geven dat 'duizeligheid' en 'vermoeidheid' kunnen optreden.

Rubriek 4.8 Bijwerkingen

Het CHMP was van oordeel dat de veiligheidsinformatie voor hypertensie en chronisch hartfalen (CHF) afzonderlijk dient te worden gepresenteerd. Er werd een aanvullende tekst opgenomen waarin de bevindingen over ongewenste voorvallen uit het CHARM-programma apart werden beschreven, omdat hierin werd toegelicht dat ongewenste voorvallen vaker voorkwamen bij proefpersonen die andere geneesmiddelen ontvingen die invloed hebben op het renine-angiotensinesysteem (RAS). In de subrubriek met postmarketinggegevens werd de frequentie 'Zeer zelden' vervangen door de frequentie 'niet bekend', vanwege het feit dat de frequentie voor postmarketingervaringen niet kon worden bepaald, en in overeenstemming met de richtlijn voor de samenvatting van de productkenmerken (september 2009).

Rubriek 4.9 Overdosering

In deze rubriek werden de symptomatische manifestaties van overdosering en aanbevelingen voor behandeling in geval van overdosering opgenomen.

Rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Deze rubriek werd ingekort en geharmoniseerd, rekening houdend met de huidige wetenschappelijke kennis en overeenkomstig de discussies met betrekking tot andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken. Met name informatie over de mogelijke dosisverhoging tot 32 mg en het grotere antihypertensieve effect wanneer candesartan wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen, waaronder hydrochloorthiazide en calciumkanaalblokkers als amlodipine of felodipine, werd bijgewerkt. Daarnaast werd de presentatie van de resultaten van een onderzoek naar hypertensie bij ouderen geharmoniseerd.

Wat betreft hartfalen werd de presentatie van de resultaten van het CHARM-programma geharmoniseerd.

Andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken werden dienovereenkomstig geharmoniseerd.

Bijsluiter en etikettering

De wijzigingen in de samenvatting van de productkenmerken zijn voor zover van toepassing in aanmerking genomen in de wijzigingen in de bijsluiter en de etikettering.

Tot besluit nam het CHMP, op basis van de beoordeling van het voorstel en de antwoorden van de vergunninghouder en na de discussies in het Comité, geharmoniseerde sets productinformatie-documenten voor Atacand en aanverwante namen aan. Met name de indicaties en de bijbehorende doseringsaanbevelingen, de contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik werden geharmoniseerd.

Op grond van het voorgaande is het CHMP van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Atacand gunstig is en dat de geharmoniseerde productinformatie kan worden goedgekeurd.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat:

- de verwijzing tot doel had de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters te harmoniseren;

- de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters die door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen zijn voorgesteld, zijn beoordeeld aan de hand van de ingediende documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité;

adviseert het CHMP wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters zijn uiteengezet in bijlage III voor Atacand en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I), 2 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I), 4 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I), 8 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I), 16 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I), 32 mg tabletten

[Zie Bijlage 1 – Nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[Nationaal te implementeren]

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

[Nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Atacand is geïndiceerd voor de:

- Behandeling van essentiële hypertensie in volwassenen.
- Behandeling van volwassen patiënten met hartfalen en een verminderde systolische linkerventrikelfunctie (linker ventrikel ejectiefractie $\leq 40\%$) bovenop therapie met Angiotensine Converting Enzyme (ACE)-remmers of wanneer ACE-remmers niet verdragen worden (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering bij hypertensie

De aanbevolen aanvangsdosering en de gebruikelijke onderhoudsdosering van Atacand is 8 mg eenmaal daags. Het grootste gedeelte antihypertensief effect wordt binnen 4 weken bereikt. Bij patiënten waarvan de bloeddruk niet voldoende onder controle is, kan de dosis worden verhoogd tot 16 mg eenmaal daags of tot maximaal 32 mg eenmaal daags. De dosering dient op geleide van het bloeddrukverlagende effect te worden aangepast.

Atacand kan ook worden gecombineerd met andere bloeddrukverlagende middelen. In combinatie met hydrochloorthiazide is een additioneel bloeddrukverlagend effect aangetoond voor verschillende Atacand doseringen.

Ouderen

Een aanpassing van de aanvangsdosering voor oudere patiënten is niet noodzakelijk.

Patiënten met intravasculaire volumedepletie

Een aanvangsdosering van 4 mg kan overwogen worden bij patiënten met een risico op hypotensie, zoals patiënten met mogelijk volumedepletie (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie, inclusief patiënten die haemodialyse ondergaan, is de aanvangsdosering 4 mg. De dosis dient getitreerd te worden al naar gelang het effect. Er is beperkte ervaring bij patiënten met een zeer ernstige of eindstadium nierinsufficiëntie ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$) (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie wordt een aanvangsdosering van 4 mg eenmaal daags aanbevolen. De dosering kan worden aangepast al naar gelang het effect. Atacand is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie en/of cholestasis (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Negroïde patiënten

Het antihypertensieve effect van candesartan is minder uitgesproken in negroïde dan in niet-negroïde patiënten. Derhalve kunnen dosisverhogingen van Atacand en combinatietherapie frequenter nodig zijn voor de bloeddrukcontrole bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten (zie rubriek 5.1).

Dosering bij hartfalen

De gebruikelijke aanbevolen aanvangsdosering van Atacand is 4 mg eenmaal daags. Uptitratie naar de streefdosering van 32 mg eenmaal daags (maximale dosis) of de hoogst verdragen dosering wordt gedaan door middel van verdubbeling van de dosis met tussenpozen van minimaal 2 weken (zie rubriek 4.4). Bij de evaluatie van patiënten met hartfalen dient altijd de nierfunctie te worden gecontroleerd, inclusief het meten van het serumcreatinine en -kalium. Atacand kan worden gegeven met andere behandelingen voor hartfalen inclusief ACE-remmers, bèta-blokkers, diuretica en digitalis of een combinatie van deze geneesmiddelen. Gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer, een kaliumsparend diureticum (bijv. spironolacton) en Atacand wordt niet aanbevolen en dient alleen te worden overwogen na een zorgvuldige afweging van de mogelijke voordelen en risico's (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

Speciale patiëntenpopulaties

Een aanpassing van de aanvangsdosering voor oudere patiënten, of voor patiënten met intravasculaire volumedepletie, verminderde nierfunctie of mild tot matig verminderde leverfunctie, is niet noodzakelijk.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Atacand bij kinderen onder 18 jaar zijn niet vastgesteld voor de behandeling van hypertensie en hartfalen. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Atacand dient eenmaal daags met of zonder voedsel te worden ingenomen.

De biologische beschikbaarheid van candesartan wordt niet door voedsel beïnvloed.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor candesartan cilexetil of voor één van de hulpstoffen.

Tweede en derde trimester van zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Ernstige leverinsufficiëntie en/of cholestasis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verminderde nierfunctie

Zoals bij andere middelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem remmen, kunnen veranderingen in de nierfunctie verwacht worden bij gevoelige patiënten die behandeld worden met Atacand.

Bij gebruik van Atacand door patiënten met hypertensie en nierinsufficiëntie wordt het regelmatig controleren van het serumkalium en serumcreatinine geadviseerd. De ervaring is beperkt bij patiënten met een zeer ernstige of eindstadium nierinsufficiëntie ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$). Bij deze patiënten dient Atacand zorgvuldig getitreerd te worden met een nauwkeurige controle van de bloeddruk.

Bij patiënten met hartfalen, in het bijzonder bij patiënten van 75 jaar en ouder en patiënten met een verminderde nierfunctie, dient periodiek de nierfunctie beoordeeld te worden. Tijdens de dosistitratie van Atacand wordt de controle van het serumcreatinine en -kalium aanbevolen. Klinische onderzoeken bij hartfalen includeerden geen patiënten met serumcreatinine $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Combinatietherapie met een ACE-remmer bij hartfalen

Het risico op bijwerkingen, in het bijzonder verminderde nierfunctie en hyperkaliëmie, kan verhoogd zijn wanneer Atacand wordt gebruikt in combinatie met een ACE-remmer (zie rubriek 4.8). Patiënten met een dergelijke combinatie dienen regelmatig en zorgvuldig onderzocht te worden.

Hemodialyse

Tijdens dialyse kan de bloeddruk in het bijzonder gevoelig zijn voor AT_1 -receptorblokkade als gevolg van een verminderd plasmavolume en activatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Atacand dient daarom zorgvuldig getitreerd te worden met een nauwkeurige controle van de bloeddruk bij patiënten die hemodialyse ondergaan.

Nierarteriostenose

Geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden, zoals angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's), kunnen het plasma-ureum en serumcreatinine verhogen bij patiënten met een bilaterale nierarteriostenose of met een stenose van de arterie naar één enkele nier.

Niertransplantatie

Er is geen ervaring met het gebruik van Atacand door patiënten met een recente niertransplantatie.

Hypotensie

Hypotensie kan optreden bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met Atacand. Dit kan ook gebeuren bij hypertensieve patiënten met intravasculaire volumedepletie zoals bij diegenen die hoge doses diuretica krijgen. Voorzichtigheid is geboden bij het starten van de therapie en er dient te worden gestreefd naar een correctie van het verminderd volume.

Anesthesie en chirurgie

Tijdens anesthesie en chirurgische ingrepen kan hypotensie optreden bij patiënten die met angiotensine II-antagonisten worden behandeld, ten gevolge van blokkade van het renine-angiotensinesysteem. Zeer zelden kan deze hypotensie zo ernstig zijn dat het gebruik van intraveneuze oplossingen en/of geneesmiddelen met vaatvernauwende werking nodig kan zijn.

Aorta- en mitraalklepstenose (obstructieve hypertrofische cardiomyopathie)

Zoals bij andere vasodilatoren, moet bijzondere voorzichtigheid worden betracht bij patiënten die lijden aan hemodynamisch relevante aorta- of mitraalklepstenose, of een obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met een primair hyperaldosteronisme zullen in het algemeen niet reageren op een behandeling met antihypertensiva die werken via remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Derhalve wordt het gebruik van Atacand bij deze patiënten niet aanbevolen.

Hyperkaliëmie

Gelijktijdig gebruik van Atacand met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangende middelen of andere middelen die het serumkalium kunnen verhogen (zoals bijvoorbeeld heparine) kunnen leiden tot verhogingen van het serumkalium bij hypertensieve patiënten. Het kaliumgehalte dient toepasselijk te worden gecontroleerd.

Hyperkaliëmie kan optreden bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met Atacand. Het wordt aanbevolen om periodiek het serumkalium te controleren. Gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer, een kaliumsparend diureticum (bijv. spironolacton) en Atacand wordt niet aanbevolen en dient alleen te worden overwogen nadat een zorgvuldige afweging is gemaakt van de mogelijke voordelen ten opzichte van de risico's.

Algemeen

Behandeling van patiënten van wie de vasculaire tonus en nierfunctie hoofdzakelijk afhankelijk zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (zoals bijvoorbeeld bij patiënten met een ernstige congestieve hartinsufficiëntie, of een onderliggende nierziekte, waaronder een stenose van de nierarterie) met andere middelen die dit systeem beïnvloeden, is in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, zelden, acuut nierfalen. Soortgelijke effecten kunnen niet helemaal worden uitgesloten bij AIIRA's. Een overmatige bloeddrukdaling bij patiënten met een ischemische cardiopathie of een ischemische cerebrovasculaire ziekte kan, net zoals bij andere antihypertensiva, leiden tot een myocardinfarct of een beroerte.

Het antihypertensieve effect van candesartan kan worden versterkt door andere geneesmiddelen met bloeddrukverlagende eigenschappen, hetzij voorgeschreven als een bloeddrukverlager hetzij voor andere indicaties.

Atacand bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke galactose-intolerantieproblemen, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te nemen.

Zwangerschap

AIIRA's moeten niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de AIIRA-therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende stoffen zijn in klinisch farmacokinetisch onderzoek bestudeerd: hydrochloorthiazide, warfarine, digoxine, orale anticonceptiva (bijvoorbeeld ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipine en enalapril. Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties met deze geneesmiddelen geïdentificeerd.

Gelijktijdig gebruik met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangende middelen, of andere geneesmiddelen (bijvoorbeeld heparine) kunnen kaliumspiegels verhogen. Het kaliumgehalte dient toepasselijk te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers werden reversibele toenames van serumlithiumconcentraties en toxiciteit waargenomen. Een soortgelijk effect zou met AIIRA's kunnen voorkomen. Gelijktijdig gebruik van candesartan en lithium wordt niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk is, wordt het zorgvuldig volgen van de serumlithiumconcentraties aanbevolen.

Tijdens gelijktijdige toediening van AIIRA's met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (zoals bijv. selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (> 3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's), kan het bloeddrukverlagend effect worden verminderd.

Net zoals met ACE-remmers kan gelijktijdige toediening van AIIRA's en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen en een verhoging van de kaliumbloedspiegel, met name bij patiënten met een bestaande verminderde

nierfunctie. De combinatie dient met voorzichtigheid te worden toegediend, met name bij ouderen. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te worden en overwogen dient te worden om de nierfunctie te controleren na start van de gelijktijdige toediening en periodiek daarna.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

AIIRA's worden niet aanbevolen voor gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). AIIRA's zijn gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Bij gebrek aan gecontroleerde epidemiologische risicogegevens met AIIRA's, kan het zijn dat bij deze geneesmiddelenklasse vergelijkbare risico's voorkomen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de AIIRA-therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan AIIRA's gedurende het tweede en derde trimester humane foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelverbening) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).

Als blootstelling aan AIIRA's vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopisch onderzoek van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder AIIRA's heeft gebruikt, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Bij gebrek aan informatie over het gebruik van Atacand tijdens de borstvoeding, wordt Atacand niet aanbevolen, en andere behandelingen met een beter bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding verdienen de voorkeur, in het bijzonder voor de pasgeborene of te vroeg geboren baby.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De invloed van candesartan op de mogelijkheid om een voertuig te besturen en machines te bedienen werd niet onderzocht. Wanneer men een voertuig bestuurt of machines bedient, moet men er echter rekening mee houden dat duizeligheid of vermoeidheid af en toe kan optreden tijdens de behandeling met Atacand.

4.8 Bijwerkingen

Behandeling van hypertensie

In gecontroleerd klinisch onderzoek waren bijwerkingen mild en voorbijgaand van aard. De totale frequentie van bijwerkingen was niet gecorreleerd met de leeftijd of met de dosis. Stopzetting van de behandeling als gevolg van bijwerkingen was vergelijkbaar met candesartan cilexetil (3,1%) en placebo (3,2%).

In een 'gepoolde' analyse van data uit klinisch onderzoek bij hypertensieve patienten, werden de volgende bijwerkingen van candesartan cilexetil gemeld, gebaseerd op een incidentie van de bijwerking van candesartan cilexetil van ten minste 1% meer dan de incidentie gezien bij placebo. Volgens deze definitie werden duizeligheid/vertigo, hoofdpijn en respiratoire infecties het meest frequent gerapporteerd.

In de onderstaande tabel worden bijwerkingen weergegeven, verkregen uit klinische studies en post-marketing ervaringen.

De frequenties zoals vermeld in de tabellen van rubriek 4.8 zijn: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10000$).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Luchtweginfecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Leukopenie, neutropenie en agranulocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Hyperkaliëmie, hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid/vertigo, hoofdpijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer zelden	Misselijkheid
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Verhoogde leverenzymwaarden, afwijkende leverfunctie of hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Angio-oedeem, uitslag, urticaria, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer zelden	Rugpijn, artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Verminderde nierfunctie, inclusief nierfalen in daarvoor gevoelige patiënten (zie rubriek 4.4)

Laboratoriumbevindingen

In het algemeen werden geen klinisch belangrijke veranderingen in standaardlaboratoriumparameters opgemerkt tijdens behandeling met Atacand. Zoals bij andere remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn kleine verlagingen van de hemoglobinespiegel gezien. Routine controles van laboratoriumwaarden zijn meestal niet nodig bij patiënten die Atacand gebruiken. Echter, bij patiënten met nierfunctiestoornissen is periodieke monitoring van de kaliumserumspiegels en de creatininespiegels aanbevolen.

Behandeling van hartfalen

Het bijwerkingenprofiel van Atacand bij patiënten met hartfalen was consistent met de farmacologie van het geneesmiddel en de gezondheidstoestand van de patiënten. In het klinische onderzoeksprogramma CHARM waarin Atacand in doses tot 32 mg (n=3803) werd vergeleken met placebo (n=3796) beëindigde 21,0% van de candesartan cilexetilgroep en 16,1% van de placebogroep de behandeling vanwege bijwerkingen. Het meest gerapporteerd werden hyperkaliëmie, hypotensie en verminderde nierfunctie.

Deze bijwerkingen treden vaker op bij patiënten ouder dan 70 jaar, diabetespatiënten, of mensen die andere behandelingen krijgen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden, in het bijzonder een ACE-remmer en/of spironolacton.

In de onderstaande tabel worden bijwerkingen weergegeven, verkregen uit klinische studies en post-marketing ervaringen.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Leukopenie, neutropenie en agranulocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperkaliëmie
	Zeer zelden	Hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer zelden	Duizeligheid, hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer zelden	Misselijkheid
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Verhoogde leverenzymen, afwijkende leverfunctie of hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Angio-oedeem, uitslag, urticaria, pruritus
Skeletspierstelsel- en	Zeer zelden	Rugpijn, artralgie, myalgie

bindweefselaandoeningen		
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Verminderde nierfunctie, inclusief nierfalen in daarvoor gevoelige patiënten (zie rubriek 4.4)

Laboratoriumbevindingen

Bij patiënten die met Atacand worden behandeld tegen hartfalen, komen vaak hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie voor. De periodieke controle van het serumcreatinine en -kalium wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Symptomen

Op basis van farmacologische overwegingen zal de belangrijkste manifestatie van een overdosis waarschijnlijk symptomatische hypotensie en duizeligheid zijn. In individuele gevallen van overdosering (tot 672 mg candesartan cilexetil) herstelden de patiënten zonder problemen.

Behandeling

Mocht er symptomatische hypotensie optreden, dan moet ondersteunende behandeling worden ingesteld en de vitale parameters worden gecontroleerd. De patiënt dient in rugligging te worden neergelegd met de benen omhoog. Bij onvoldoende effect dient het plasmavolume te worden aangevuld met behulp van infusie van bijvoorbeeld een fysiologische zoutoplossing. Wanneer deze maatregelen onvoldoende zijn, kunnen sympathicomimetica worden toegediend. Candesartan is niet te verwijderen door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Angiotensine II-antagonisten, gewoon, ATC-code C09CA06.

Angiotensine II is het primaire vaso-actieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Het speelt een rol in de pathofysiologie van hypertensie, hartfalen en andere cardiovasculaire aandoeningen en heeft tevens invloed op de pathogenese van eindorgaanhypertrofie en -schade. De belangrijkste fysiologische effecten van angiotensine II, zoals vasoconstrictie, aldosteronstimulatie, regulatie van de zout- en waterhomeostase en stimulatie van celtgroei, worden gemedieerd via binding aan de receptor van het type 1 (AT₁).

Candesartan cilexetil is een prodrug, geschikt voor orale toediening. Het wordt door esterhydrolyse tijdens absorptie vanuit het maag-darmkanaal snel omgezet tot de werkzame stof, candesartan. Candesartan is een AIIRA, selectief voor de AT₁-receptoren, met een sterke binding met en langzame dissociatie van deze receptor. Candesartan heeft geen agonistische activiteit.

Candesartan veroorzaakt geen inhibitie van het ACE (het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II en bradykinine afbreekt). Er is geen enkel effect op het ACE en geen potentiëring van bradykinine of van P-substantie. In gecontroleerd klinisch onderzoek waarin candesartan vergeleken werd met ACE-remmers was de incidentie van hoest lager in patiënten die candesartan cilexetil kregen toegediend. Candesartan bindt zich niet aan en blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionkanalen die bij de cardiovasculaire regulatie van belang zijn. Het antagonisme van de angiotensine II (AT₁)-receptoren leidt tot een dosisafhankelijke toename van de renine-, angiotensine I- en angiotensine II-plasmaspiegels, en een afname van de aldosteronplasmaspiegel.

Hypertensie

Bij hypertensie veroorzaakt candesartan een dosis-afhankelijke en langdurige daling van de arteriële bloeddruk. De bloeddruk wordt verlaagd doordat Atacand de systemische perifere vaatweerstand vermindert zonder een reflectoire toename van de hartfrequentie. Er zijn geen aanwijzingen dat candesartan een ernstige of overmatige 'first dose' hypotensie geeft of bij het stoppen van de behandeling een rebound-effect veroorzaakt.

Na eenmalige toediening van candesartan cilexetil is gewoonlijk binnen 2 uur het bloeddrukverlagende effect meetbaar. Bij voortgezette behandeling wordt in het algemeen bij alle doses binnen 4 weken verreweg het grootste gedeelte van het bloeddrukverlagend effect bereikt en gehandhaafd bij langdurige onderhoudsbehandeling. Volgens een meta-analyse was het gemiddelde additionele effect van een dosisverhoging van 16 mg naar 32 mg eenmaal daags gering. Wanneer de interindividuele variatie in overweging wordt genomen, dan is een meer dan gemiddeld effect bij sommige patiënten te verwachten. Candesartan cilexetil eenmaal daags geeft een effectieve en gelijkmatige bloeddrukverlaging over 24 uur met kleine piek-dalverschillen gedurende het toedieningsinterval. Het bloeddrukverlagende effect en de verdraagbaarheid van candesartan en losartan werden vergeleken in twee gerandomiseerde, dubbelblinde studies met een totaal van 1.268 patiënten met milde tot matige hypertensie. De bloeddrukverlaging op moment van dal (systolisch/diastolisch) was 13,1/10,5 mmHg met candesartan cilexetil 32 mg eenmaal daags en 10,0/8,7 mmHg met losartankalium 100 mg eenmaal daags (verschil in bloeddrukverlaging 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide en candesartan cilexetil geeft een additioneel bloeddrukverlagend effect. Een additioneel bloeddrukverlagend effect wordt ook gezien bij gelijktijdige toediening van candesartan cilexetil met felodipine of amlodipine.

Geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem blokkeren, hebben een minder sterk antihypertensief effect bij negroïde patiënten (patiënten die gewoonlijk een laag reninegehalte hebben) dan bij niet-negroïde patiënten. Dit is ook het geval met candesartan. In een open-label klinisch onderzoek bij 5.156 patiënten met diastolische hypertensie, was de bloeddrukdaling gedurende candesartanbehandeling significant minder bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten (14,4/10,3 mmHg versus 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Candesartan verhoogt de renale doorbloeding; de glomerulaire filtratiesnelheid wordt of gehandhaafd of neemt toe, terwijl de renale vasculaire weerstand en de filtratiefraction afnemen. In een 3-maanden-durende klinische studie bij hypertensieve patiënten met diabetes mellitus type 2 en microalbuminurie, verlaagde anti-hypertensieve behandeling met candesartan cilexetil de albumine-excretie in de urine (albumine/creatinine ratio, gemiddeld 30%, 95% CI 15-42%). Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over het effect van candesartan op de progressie van diabetische nefropathie.

De effecten van candesartan cilexetil 8-16 mg (gemiddelde dosis 12 mg), eenmaal daags, op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, zijn geëvalueerd in een gerandomiseerd klinisch onderzoek gedurende gemiddeld 3,7 jaar bij 4.937 oudere patiënten (70 -89 jaar; waarvan 21% 80 jaar of ouder), met milde tot matige hypertensie (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Patiënten kregen candesartan cilexetil of placebo toegediend met, indien nodig, andere additieve antihypertensieve medicatie. De bloeddruk werd gereduceerd van 166/90 tot 145/80 mmHg in de candesartan-groep en van 167/90 tot 149/82 mmHg in de placebo-groep. Statistisch was er geen significant verschil in het primaire eindpunt, ernstige cardiovasculaire voorvallen (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fatale stroke, niet-fataal myocardinfarct). Er waren 26,7 voorvallen per 1000 patiëntjaren in de candesartan-groep tegenover 30,0 voorvallen per 1000 patiëntjaren in de controlegroep (relatief risico 0,89, 95% CI 0,75 tot 1,06, $p = 0,19$).

Hartfalen

Behandeling met candesartan cilexetil vermindert mortaliteit, vermindert hospitalisatie ten gevolge van hartfalen en verbetert de symptomen bij patiënten met een verminderde systolische

linkerventrikelfunctie zoals werd aangetoond in het ‘Candesartan in Heartfailure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity’ (CHARM) programma.

Dit placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studieprogramma bij patiënten met chronisch hartfalen (CHF) met NYHA functieklasse II tot en met IV bestond uit 3 afzonderlijke studies: CHARM-Alternative (n=2.028) bij patiënten met LVEF (linkerventrikel ejectiefractie) $\leq 40\%$ die niet met een ACE-remmer werden behandeld vanwege onverdraagbaarheid (voornamelijk vanwege hoest, 72%), CHARM-Added (n=2.548) bij patiënten met LVEF $\leq 40\%$ die behandeld werden met een ACE-remmer, en CHARM-Preserved (n=3.023) bij patiënten met LVEF $> 40\%$. Patiënten met optimale CHF-therapie voor aanvang van de studie werden gerandomiseerd naar placebo of candesartan cilexetil (titratie van 4 mg of 8 mg eenmaal daags naar 32 mg eenmaal daags of de hoogst verdragen dosis, gemiddelde dosis 24 mg) en gevolgd gedurende een mediane periode van 37,7 maanden. Na 6 maanden behandeling namen 63% van de patiënten die nog steeds candesartan cilexetil namen (89%) de streefdosis van 32 mg.

Bij CHARM-Alternative was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of eerste hospitalisatie ten gevolge van chronisch hartfalen significant verminderd met candesartan vergeleken met placebo, hazard ratio (HR) 0,77 (95% CI: 0,67-0,89, $p < 0,001$). Dit komt overeen met een relatieve risico reductie van 23%. 33,0% (95% CI: 30,1-36,0) van de patiënten onder candesartan, en 40,0% (95% CI: 37,0-43,1) van de patiënten onder placebo hebben dit eindpunt bereikt, het absoluut verschil was 7,0% (95% CI: 11,2-2,8). Om te voorkomen dat één patiënt overleed aan een cardiovasculaire event of werd opgenomen voor de behandeling van hartfalen was het nodig om veertien patiënten te behandelen voor de duur van de studie. Het samengestelde eindpunt van mortaliteit (alle oorzaken) of eerste hospitalisatie ten gevolge van chronisch hartfalen was ook significant verminderd met candesartan, HR 0,80 (95% CI: 0,70-0,92 $p = 0,001$). 36,6% (95% CI: 33,7-39,7) van de patiënten onder candesartan, en 42,7% (95% CI: 39,6-45,8) van de patiënten onder placebo hebben dit eindpunt bereikt, het absoluut verschil was 6,0% (95% CI: 10,3-1,8). Zowel de componenten mortaliteit als morbiditeit (hospitalisatie ten gevolge van chronisch hartfalen) van deze samengestelde eindpunten droegen bij aan de positieve effecten van candesartan. De behandeling met candesartan cilexetil resulteerde in een verbeterde NYHA functieklasse ($p = 0,008$).

Bij CHARM-Added was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of eerste hospitalisatie ten gevolge van chronisch hartfalen significant verminderd met candesartan vergeleken met placebo, HR 0,85 (95% CI: 0,75-0,96, $p = 0,011$). Dit komt overeen met een relatieve risico reductie van 15%. 37,9% (95% CI: 35,2-40,6) van de patiënten onder candesartan, en 42,3% (95% CI: 39,6-45,1) van de patiënten onder placebo hebben dit eindpunt bereikt, het absoluut verschil was 4,4% (95% CI: 8,2-0,6). Om te voorkomen dat één patiënt overleed aan een cardiovasculair event of opgenomen werd voor de behandeling van hartfalen was het nodig om 23 patiënten te behandelen voor de duur van de studie. Het samengestelde eindpunt van mortaliteit (alle oorzaken) of eerste hospitalisatie ten gevolge van chronisch hartfalen was ook significant verminderd met candesartan, HR 0,87 (95% CI: 0,78-0,98 $p = 0,021$). 42,2% (95% CI: 39,5-45,0) van de patiënten onder candesartan, en 46,1% (95% CI: 43,4-48,9) van de patiënten onder placebo hebben dit eindpunt bereikt, het absoluut verschil was 3,9% (95% CI: 7,8-0,1). Zowel de componenten mortaliteit als morbiditeit van deze samengestelde eindpunten droegen bij aan de positieve effecten van candesartan. De behandeling met candesartan cilexetil resulteerde in een verbeterde NYHA functieklasse ($p = 0,020$).

Bij CHARM-Preserved was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of eerste hospitalisatie ten gevolge van chronisch hartfalen niet statistisch significant verminderd, HR 0,89 (95% CI: 0,77-1,03, $p = 0,118$).

In de drie afzonderlijke CHARM-studies was de mortaliteit (alle oorzaken) niet statistisch significant. De mortaliteit (alle oorzaken) werd echter ook beoordeeld in gepoolde populaties, CHARM-Alternative en CHARM-Added, HR 0,88 (95% CI: 0,79-0,98 $p = 0,018$) en alle drie studies, HR 0,91 (95% CI: 0,83-1,00 $p = 0,055$).

De positieve effecten van candesartan waren consistent ongeacht leeftijd, geslacht en bijkomende medicatie. Candesartan was ook effectief bij patiënten die zowel bèta-blokkers als ACE-remmers gelijktijdig gebruikten. Dit voordeel werd verkregen onafhankelijk of de in de behandelrichtlijnen aanbevolen streefdosis van ACE-remmers werd ingenomen of niet.

Bij patiënten met chronisch hartfalen en verminderde systolische linkerventrikelfunctie (linkerventrikel ejectiefraction, $LVEF \leq 40\%$) vermindert candesartan de systemische vasculaire weerstand en pulmonale capillaire wiggedruk, verhoogt het de plasmarenineactiviteit en angiotensine II-concentratie, en vermindert het de aldosteronspiegels.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Na orale toediening wordt candesartan cilexetil omgezet in de actieve stof candesartan. De absolute biologische beschikbaarheid van candesartan is ongeveer 40% na een orale oplossing van candesartan cilexetil. De relatieve biologische beschikbaarheid van het tabletpreparaat vergeleken met dezelfde orale oplossing is ongeveer 34% met een zeer kleine variabiliteit. Derhalve is de geschatte absolute biologische beschikbaarheid van de tablet 14%. De gemiddelde piekconcentratie (C_{max}) in serum wordt 3-4 uur na inname van de tablet bereikt. De serumconcentraties van candesartan verhogen lineair met toenemende doses binnen het therapeutisch doseringsbereik. Er zijn geen geslacht-afhankelijke verschillen in de farmacokinetiek van candesartan waargenomen. De AUC (area under the serum concentration *versus* time curve) van candesartan wordt door voedselinname niet significant beïnvloed.

Candesartan wordt in hoge mate aan plasma-eiwitten (> 99%) gebonden. Het schijnbare verdelingsvolume van candesartan is 0,1 l/kg.

De biologische beschikbaarheid van candesartan wordt niet door voedsel beïnvloed.

Biotransformatie en eliminatie

Candesartan wordt hoofdzakelijk in onveranderde vorm in urine en gal uitgescheiden. Slechts een klein gedeelte wordt geëlimineerd via metabolisme door de lever (CYP2C9). De beschikbare interactiestudies tonen geen effect op CYP2C9, noch op CYP3A4. Gebaseerd op *in vitro* gegevens, wordt geen *in vivo* interactie verwacht met geneesmiddelen waarvan het metabolisme afhankelijk is van de iso-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4 van het cytochroom P450. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van candesartan is ca. 9 uur. Er treedt geen accumulatie op na herhaalde toediening.

De totale plasmaklaring van candesartan is ongeveer 0,37 ml/min/kg. De renale klaring is ca. 0,19 ml/min/kg. Renale eliminatie van candesartan vindt door zowel glomerulaire filtratie als actieve tubulaire secretie plaats. Na orale toediening van ^{14}C -gelabeld candesartan cilexetil wordt ongeveer 26% van de dosis in de urine uitgescheiden als candesartan en 7% als een inactieve metaboliet; in de feces wordt ongeveer 56% van de dosis aangetroffen als candesartan en 10% als inactieve metaboliet.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntgroepen

De C_{max} en de AUC van candesartan zijn hoger bij ouderen (> 65 jaar) dan bij jonge patiënten (respectievelijk ongeveer 50% en 80%). Bloeddrukrespons en incidentie van bijwerkingen zijn echter na een zelfde dosis Atacand gelijk bij jongeren en ouderen (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een milde tot matige nierinsufficiëntie was, vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie, na herhaald toedienen de C_{max} en AUC van candesartan verhoogd met respectievelijk ongeveer 50% en 70%. Echter de eliminatiehalfwaardetijd veranderde niet. De overeenkomstige veranderingen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis waren respectievelijk ongeveer 50% en 110%. De eliminatiehalfwaardetijd van candesartan was bij patiënten

met een ernstige nierfunctiestoornis ongeveer verdubbeld. De AUC van candesartan bij hemodialysepatiënten was overeenkomstig bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

In twee studies bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie, was de gemiddelde AUC van candesartan met ongeveer 20% verhoogd in de ene studie en 80% in de andere studie (zie rubriek 4.2). Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij klinisch relevante doseringen was er geen bewijs voor abnormale systemische of doelorgaantoxiciteit. In preklinisch veiligheidsonderzoek had candesartan in hoge doseringen bij muizen, ratten, honden en apen, effecten op nier en rodebloedcelparameters. Candesartan veroorzaakte een afname van rodebloedcelparameters als erytrocyten, hemoglobine, hematocriet. Niereffecten zoals interstitiële nefritis, tubulaire distensie, basofiele tubulae en toegenomen plasma-ureum en -creatinine, werden door candesartan geïnduceerd; mogelijk zijn deze effecten secundair aan het hypotensieve effect wat leidt tot veranderingen in de renale perfusie. Candesartan induceerde bovendien hyperplasie/hypertrofie van de juxta-glomulaire cellen. Er wordt aangenomen dat deze veranderingen het gevolg zijn van de farmacologische werking van candesartan. Bij therapeutische doses candesartan bij mensen lijkt de hyperplasie/hypertrofie van de renale juxta-glomulaire cellen niet relevant te zijn.

Tijdens de late zwangerschap is foetale toxiciteit waargenomen (zie rubriek 4.6).

De gegevens van *in vitro* en *in vivo* mutageniteitstesten duiden erop dat candesartan onder omstandigheden van klinisch gebruik geen mutagene of clastogene activiteit zal vertonen.

Er was geen bewijs voor carcinogeniteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[Nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[Nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[Nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[Nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[Nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage 1 - Nationaal te implementeren]

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

Doos voor blisterverpakking / Doos voor fles / Etiket voor fles

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 4 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 8 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 16 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 32 mg tabletten

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

candesartan cilexetil

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

[Nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[Nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[Nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Niet-geperforeerde folie, geperforeerde folie

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 4 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 8 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 16 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 32 mg tabletten

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

candesartan cilexetil

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Niet-geperforeerde kalenderfolie (7, 14, 28, 56 en 98 tabletten)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 4 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 8 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 16 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 32 mg tabletten

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

candesartan cilexetil

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Ma Di Wo Do Vr Za Zo

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 4 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 8 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 16 mg tabletten
Atacand en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 32 mg tabletten

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

candesartan cilexetil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Uw geneesmiddel heet Atacand. Het bevat de werkzame stof candesartan cilexetil. Deze stof hoort tot de groep van medicijnen die angiotensine II-receptorantagonisten wordt genoemd. Deze stof zorgt er voor dat uw bloedvaten ontspannen en wijder worden. Dit helpt om uw bloeddruk te verlagen. Het maakt het ook gemakkelijker voor het hart om het bloed naar alle delen van uw lichaam te pompen.

Dit geneesmiddel wordt gebruikt:

- bij de behandeling van een verhoogde bloeddruk (hypertensie) bij volwassenen.
- bij de behandeling van hartfalen bij volwassen patiënten met een verminderde werking van de hartspier. Atacand kan in dit geval samen met remmers van het angiotensine-converterende enzym (ACE-remmers) worden gebruikt, of wanneer ACE-remmers niet kunnen worden gebruikt (ACE-remmers zijn een groep van medicijnen die worden gebruikt bij hartfalen).

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.
- U bent meer dan 3 maanden zwanger bent (het is ook beter om Atacand in het begin van de zwangerschap te vermijden – zie rubriek Zwangerschap).
- U heeft een ernstige leverziekte of een galobstructie (probleem met de afvoer van gal uit uw galblaas).

Wanneer u niet zeker bent of één van de bovenstaande omschrijvingen op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u Atacand gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel uw arts voordat u Atacand gebruikt, of als u het al gebruikt:

- als u problemen heeft met uw hart, lever of nieren, of als u gedialyseerd wordt.
- als u pas een niertransplantatie heeft gehad.
- als u moet braken, kortgeleden ernstig heeft gebraakt, of als u diarree heeft.
- als u een ziekte heeft aan uw bijniere die syndroom van Conn (ook primair hyperaldosteronisme) wordt genoemd.
- als u een lage bloeddruk heeft.
- als u ooit een beroerte heeft gehad;
- u moet uw arts inlichten als u denkt dat u zwanger bent (of zwanger zou kunnen worden). Atacand wordt niet aanbevolen in het begin van de zwangerschap, en mag niet ingenomen worden indien u meer dan 3 maanden zwanger bent, aangezien het ernstige schade kan veroorzaken aan uw baby bij gebruik tijdens deze periode (zie rubriek Zwangerschap).

Het is mogelijk dat uw arts u vaker wenst te zien en bijkomende testen uitvoert, indien één van de hierboven vernoemde situaties op u van toepassing is.

Vertel uw arts of tandarts dat u Atacand gebruikt als u geopereerd gaat worden. Dit is belangrijk omdat Atacand samen met sommige verdovingsmiddelen ervoor kan zorgen dat uw bloeddruk verder omlaag gaat.

Gebruik bij kinderen

Er is geen ervaring met het gebruik van Atacand bij kinderen (onder de 18 jaar). Daarom moet Atacand niet aan kinderen worden gegeven.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Atacand nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Atacand kan de werking van sommige andere geneesmiddelen beïnvloeden, en sommige geneesmiddelen kunnen invloed hebben op Atacand. Indien u bepaalde geneesmiddelen inneemt, is het mogelijk dat uw arts van tijd tot tijd bloedtesten moet uitvoeren.

Laat het zeker uw arts weten als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- andere geneesmiddelen die helpen uw bloeddruk te verlagen, zoals bèta-blokkers, diazoxide en ACE-remmers (bijvoorbeeld enalapril, captopril, lisinopril of ramipril).
- niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) zoals ibuprofen, naproxen, diclofenac, celecoxib of etoricoxib (pijnstillende middelen met een ontstekingsremmende werking).
- acetylsalicylzuur (als u meer dan 3 gram per dag gebruikt) (pijnstillend middel met een ontstekingsremmende werking).
- kaliumsupplementen of zoutvervangers waar kalium in zit (middelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen);
- heparine (een geneesmiddel om uw bloed te verdunnen).
- plaspillen (diuretica).
- lithium (een middel tegen problemen met geestelijke gezondheid).

Waarop moet u letten met eten en drinken (in het bijzonder alcohol)?

- U kunt Atacand innemen met of zonder voedsel.
- Wanneer Atacand aan u voorgeschreven is, praat dan met uw arts voordat u alcohol drinkt. Sommige mensen die alcohol drinken terwijl ze Atacand gebruiken voelen zich flauw of duizelig.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Meld uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zwanger zou kunnen worden). Uw arts zal u gewoonlijk aanraden om te stoppen met Atacand voordat u zwanger wordt, of zodra u weet dat u zwanger bent, en hij zal u aanbevelen om een ander geneesmiddel te gebruiken in plaats van Atacand. Atacand wordt niet aanbevolen in het begin van de zwangerschap, en mag niet genomen worden wanneer u meer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het ernstige schade kan veroorzaken aan uw baby indien ingenomen na de derde maand van de zwangerschap.

Borstvoeding

Meld uw arts indien u borstvoeding geeft of start met borstvoeding. Atacand wordt niet aanbevolen voor moeders die borstvoeding geven, en uw arts kan voor u een andere behandeling kiezen indien u wenst borstvoeding te geven, in het bijzonder als uw baby pas geboren is, of te vroeg werd geboren.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige mensen voelen zich moe of duizelig als ze Atacand gebruiken. Als dit bij u gebeurt mag u niet rijden. Gebruik in dat geval ook geen gereedschap of machines.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

Atacand bevat lactose dat een soort suiker is. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. HOE NEEMT U DIT MIDDEL IN?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Het is belangrijk dat u Atacand iedere dag blijft innemen.

U kunt Atacand innemen met en zonder voedsel.

Slik de tablet door met wat water.

Probeer de tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. Dit helpt u om te herinneren de tablet in te nemen.

Verhoogde bloeddruk:

- De gebruikelijke dosering Atacand is 8 mg eenmaal per dag. Uw arts kan deze dosering verhogen tot 16 of 32 mg eenmaal per dag afhankelijk van het effect op uw bloeddruk.
- Bij sommige patiënten, zoals patiënten die problemen met lever of nieren hebben of die kortgeleden veel vocht hebben verloren, bijvoorbeeld door overgeven of diarree of door het gebruik van plaspillen, kan het zijn dat de arts een lagere begindosering voorschrijft.
- Sommige negroïde patiënten kunnen een verlaagde reactie hebben op dit soort medicijn wanneer deze als enige behandeling wordt gegeven. Deze patiënten kunnen een hogere dosering nodig hebben.

Hartfalen:

- De gebruikelijke begindosering van Atacand is 4 mg eenmaal per dag. Uw arts kan deze dosering verhogen tot 32 mg eenmaal per dag door de dosering telkens na 2 weken te verdubbelen. Atacand kan worden gecombineerd met andere medicijnen tegen hartfalen. Uw arts zal beslissen welke behandeling geschikt is voor u.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer van Atacand heeft ingenomen dan uw arts heeft voorgeschreven, moet u direct uw arts of apotheker om advies vragen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de volgende tablet op de normale tijd.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u stopt met het innemen van Atacand, dan kan uw bloeddruk weer omhoog gaan. Stop daarom niet met het gebruik van Atacand zonder eerst met uw arts te praten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Atacand bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Het is belangrijk dat u weet wat deze bijwerkingen kunnen zijn.

Stop meteen met het gebruik van Atacand en zoek onmiddellijk medische hulp als u last heeft van één van de volgende allergische reacties:

- problemen met ademen, met of zonder opgezwollen gezicht, lippen, tong en/of keel
- opgezwollen gezicht, lippen, tong en/of keel waardoor u problemen heeft met slikken
- hevige jeuk van uw huid (met bultjes).

Atacand kan ervoor zorgen dat u minder witte bloedcellen heeft. Uw weerstand tegen infecties kan daardoor minder worden. U kunt merken dat u moe bent of koorts of een infectie heeft. Als dit gebeurt, vertel dit dan aan uw arts. Uw arts kan af en toe uw bloed controleren om te zien of Atacand invloed heeft op uw bloed (agranulocytose).

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

Vaak (komt voor bij 1 tot 10 van de 100 patiënten)

- Duizelig voelen/draaierig gevoel.
- Hoofdpijn.
- Luchtweginfectie.
- Lage bloeddruk. Dit kan ervoor zorgen dat u zich zwak of duizelig kan voelen.
- Veranderingen in uw bloedwaarden:
 - Meer kalium in uw bloed, voornamelijk als u al problemen met uw nieren of last van hartfalen heeft. Als dit ernstig is, kunt merken dat u zich moe of zwak voelt, een onregelmatige hartslag heeft of tintelingen heeft.
- Een effect op de werking van uw nieren, vooral als u al problemen met uw nieren of last van hartfalen heeft. In zeer zeldzame gevallen kan nierfalen voorkomen.

Zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 van de 10.000 patiënten)

- Opzwellen van uw gezicht, lippen, tong en/of keel.
- Minder rode bloedcellen, witte bloedcellen in uw bloed. U kunt merken dat u moe bent, een infectie of koorts heeft.
- Huiduitslag, bultige uitslag (galbulten).
- Jeuk.
- Rugpijn, pijn aan uw gewrichten en spieren.
- Andere werking van uw lever, waaronder ontsteking van uw lever (hepatitis). U kunt merken dat u moe bent, dat uw huid of oogwit geel wordt en dat u kenmerken van griep heeft.
- Misselijkheid.
- Veranderingen in uw bloedwaarden:
 - Minder natrium in uw bloed. Als dit ernstig is, kunt merken dat u zich zwak voelt, weinig energie heeft of spierkramp heeft.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

[nationaal te implementeren]

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, blisterverpakking of op de fles. Achter EXP. staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet X eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

[nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Lidstaat	Naam
Oostenrijk, België, Bulgarije, Cyprus, Tsjechië, Denemarken, Estland, Finland, Frankrijk, Duitsland, Griekenland, Hongarije, IJsland, Ierland, Letland, Lithouwen, Luxemburg, Malta, Nederland, Noorwegen, Polen, Portugal, Roemenië, Slowakije, Slovenië, Spanje, Zweden, Verenigd Koninkrijk	Atacand
Italië	Ratacand
Zweden	Racanda

Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

[nationaal te implementeren]