

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prescanden HCT 8 mg/12,5 mg, tabletid
Prescanden HCT 16 mg/12,5 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Prescanden HCT 8 mg/12,5 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 8 mg kandesartaantsileksetiili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 79,9 mg laktoosi (monohüdraadina).

Prescanden HCT 16 mg/12,5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 16 mg kandesartaantsileksetiili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Teadaolevat toimet omavad abiaine

Üks tablett sisaldab 72,1 mg laktoosi (monohüdraadina).

INN. *Candesartanum, hydrochlorothiazidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

8 mg/12,5 mg tablett

Valge ovaalne kaksikkumer tablett, millel on poolitusjoon mõlemal küljel.

16 mg/12,5 mg tablett

Aprikoosivärvi, kirju, ovaalne kaksikkumer tablett, millel on poolitusjoon mõlemal küljel.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanud patsientidel, kellel kandesartaantsileksetiili või hüdroklorotiasiidi monoterapia ei taga piisavat vererõhu langust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Prescanden HCT soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas.

Soovitatav on annust tiitrida üksikkomponentide (kandesartaantsileksetiil ja hüdroklorotiasiid) kaupa. Kliinilise sobivuse korral võib kaaluda kohest üleminekut monoterapialt ravile Prescanden HCT-ga.

Enne hüdroklorotiasiidi monoterapialt üleminekut on soovitatav kandesartaantsileksetiili annust tiitrida. Prescanden HCT-d võib kasutada patsientidel, kellel kandesartaantsileksetiili või hüdroklorotiasiidi monoterapia ei taga piisavat vererõhu kontrolli.

Põhiline antihüpertensiivne toime saavutatakse tavaliselt 4 nädala jooksul pärast ravi alustamist.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei vaja annus kohandamist.

Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemine

Patsientidel, kellel on risk hüpotensiooni tekkeks (nt intravaskulaarse vedelikumahu võimaliku vähenemisega patsiendid) soovatakse kandesartaantsileksetiili annust tiitrida. Neil patsientidel soovatakse kandesartaantsileksetiili algannuseks 4 mg.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min/1,73 m² kehapinnast (*Body Surface Area*, BSA)) on soovitatav annuse tiitrimine. Prescanden HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min/1,73 m² BSA) (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka kroonilise maksahaigusega patsientidel on soovitatav kandesartaantsileksetiili annuse tiitrimine.

Prescanden HCT on vastunäidustatud raske maksakahjustusega ja/või kolestaasiga patsientidel (vt lõik 4.3).

Lapsed

Prescanden HCT ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel vanuses 0...18 eluaastat ei ole uuritud. Selle kohta andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Prescanden HCT-d võib võtta koos toiduga või ilma.

Toit ei mõjuta kandesartaani biosaadavust.

Hüdroklorotiasiidi ja toidu vahel ei ole täheldatud kliinilise tähtsusega koostoimet.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaainete või sulfoonamiidi derivaatide suhtes. Hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens <30 ml/min/1,73 m² kehapinna kohta).
- Raske maksakahjustus ja/või kolestaas.
- Refraktaarne hüpokaleemia ja hüperkaltseemia.
- Podagra.
- Prescanden HCT samaaegne kasutamine koos aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m² kehapinna kohta) patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse halvenemise (sh äge

neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Neerukahjustus

Nagu ka teiste reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi inhibeerivate ainete, võib Prescanden HCT-ga ravitaval eelsoodumusega patsientidel eeldada neerufunktsiooni muutust (vt lõik 4.3).

Neerutrantsplaatatsioon

Prescanden HCT kasutamise kohta neerutrantsplaatatsiooniga patsientidel on piiratud kliinilised andmed.

Neeruarteri stenoos

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi toimivad ravimid, sh angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA-d), võivad suurendada vere urea- ja seerumi kreatiniinisaldust bilateraalse või ühe neeruarteri stenoosiga patsientidel.

Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemine

Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemise ja/või naatriumisisalduse vähenemisega patsientidel võib sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi toimivate ravimitega tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Seetõttu ei soovitata Prescanden HCT-d kasutada enne selle seisundi korrigeerimist.

Anesteesia ja kirurgia

Patsientidel, keda ravitakse AIIRA-dega, võib anesteesia ja kirurgiliste manipulatsioonide ajal tekkida reniin-angiotensiinsüsteemi blokaadi tõttu hüpotensioon. Väga harva võib hüpotensioon olla nii raske, et on õigustatud intravenoosete vedelike ja/või vasopressorite kasutamine.

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni häirete või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega, sest vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu väiksemadki muutused võivad soodustada maksakooma teket. Prescanden HCT manustamise kohta maksafunktsiooni häiretega patsientidele puudub kliiniline kogemus.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos (obstruktiivne hüpertroofilise kardiomiopaatia)

Sarnaselt teistele vasodilataatoritele on eriline ettevaatus vajalik hemodünaamiliselt oluliste aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad läbi reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi pärssimise. Seetõttu ei ole Prescanden HCT kasutamine selles populatsioonis soovitatav.

Elektrolüütide tasakaalu häired

Perioodiliselt tuleb määrata seerumi elektrolüütide sisaldust. Tiasiidid, sh hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häireid (hüperkaltseemia, hüpokaleemia, hüponatreemia, hüpomagneseemia ja hüpokloreemiline alkaloos).

Tiasiididureetikumid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning see võib põhjustada vahelduvat ning mõningast kaltsiumi kontsentratsiooni suurenemist seerumis. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüroidismi tunnus. Enne kõrvalkilpnäärmete funktsiooni testimist tuleb ravi tiasiididega katkestada.

Hüdroklorotiasiid suurendab annusest sõltuvalt kaaliumi eritumist uriiniga ning see võib põhjustada hüpokaleemiat. Kombinatsioonis kandesartaantsileksetiiliga näib see hüdroklorotiasiidi toime vähem väljenduvat. Hüpokaleemia risk võib olla suurenenud maksatsirroosi või kiire diureesiga patsientidel. Samuti on risk suurem patsientidel, kes ei saa suukaudselt piisavalt elektrolüüte või kes saavad samaaegselt ravi kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH).

Ravi kandesartaantsileksetiiliga võib põhjustada hüperkaleemiat, seda eelkõige südamepuudulikkuse ja/või neerukahjustuse olemasolul. Prescanden HCT manustamine koos AKE-inhibiitorite, aliskireeni, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide või soolaasendajatega või teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (nt hepariinnaatrium, kotrimoksasool, mis on tuntud ka kui trimetoprim/sulfametoksasool) võib põhjustada seerumi kaaliumisisalduse suurenemist. Vajadusel tuleb jälgida kaaliumi sisaldust.

Tiasiidid suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga ning see võib põhjustada hüpomagneeseemiat.

Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Ravi tiasiiddiureetikumiga võib vähendada glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutuda diabeedivastaste ravimite, sh insuliini annuse korrigeerimine. Tiasiidravi ajal võib latentne suhkrutõbi avalduda. Tiasiiddiureetikumiraviga on seostatud ka kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse suurenemist. Prescanden HCT-s sisalduvate annuste puhul on täheldatud vaid minimaalseid toimeid. Tiasiiddiureetikumid tõstavad seerumi kusihaape kontsentratsiooni ning võivad eelsoodumusega patsientidel esile kutsuda podagra.

Valgustundlikkus

Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega on teatatud valgustundlikkusereaktsioonide juhtumeid (vt lõik 4.8). Valgustundlikkusreaktsiooni tekkides on soovitatav ravi lõpetada. Kui ravi taasalustamine osutub vajalikuks, on soovitatav kaitsta katmata kehaosad päikese- või kunstliku UVA-kiirguse eest.

Mittemelanoomne nahavähk

Kahes Taani riikliku vähiregistri andmete põhjal tehtud epidemioloogilises uuringus tuvastati kumulatiivsest hüdroklorotiasiidi annusest sõltuv mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla seotud hüdroklorotiasiidi valgustundlikkust tekitava toimega.

Patsiente, kes saavad hüdroklorotiasiidi, tuleb teavitada mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovitada, et nad kontrolliksid oma nahka regulaarselt uute nahamuutuste suhtes ning teavitaksid kiiresti igasugustest kahtlastest nahamuutustest. Patsientidele tuleb soovitada, et nad lühendaksid nahavähi tekkeriski minimeerimiseks päikesevalguse ja UV-kiirguse käes veedetud aega ning kasutaksid päikesevalguse ja UV-kiirgusega kokkupuutel asjakohaseid kaitsevahendeid. Kahtlasi nahamuutusi tuleb kohe uurida, vajadusel teha biopsiamaterjali histoloogilised uuringud. Patsientidel, kellel on varem esinenud mitte-melanoomne nahavähk, tuleb ravi jätkamist hüdroklorotiasiidiga hoolikalt kaaluda (vt ka lõik 4.8).

Üldine teave

Patsientidel, kelle veresoonekonna toonus ja neerude talitus sõltuvad peamiselt reniin–angiotensiin–aldosteroonsüsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkuse või neeruhaigusega (sh neeruarteri stenoosiga) patsiendid)), võib seda süsteemi mõjustavate ravimite, sh AIIRA-de kasutamine põhjustada ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria või harvemini ka ägeda neerupuudulikkuse. Nagu iga hüpertensioonivastase ravimi puhul, võib vererõhu ülemäärane langus isheemilise südamehaiguse või aterosklerootilise tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes võivad ilmned patsientidel, kellel on anamneesis allergia või bronhiaalastma kui ka nendel, kellel vastav anamnees puudub. Suurema tõenäosusega esineb ülitundlikkust vastava anamneesiga patsientidel.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse süvenemist või ägenemist.

Prescanden HCT antihüpertensiivset toimet võivad teised antihüpertensiivsed ravimid tugevdada.

Erihoiatused abiainetete kohta

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonist (AIIRA) ei tohi kasutada raseduse ajal. Juhul kui jätkuv AIIRA-ravi on hädavajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamiseks kindlaksmääratud ohutusprofiil. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Prescanden HCT võib anda positiivse tulemuse dopingukontrollis tingituna hüdroklorotiasiidi sisaldusest.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes farmakokineetilistes uuringutes on uuritud ravimeid, sh varfariin, digoksiin, suukaudsed rasestumisvastased vahendid (nt etüüülöstradiool/levonorgestreel), glibenklamiid ja nifedipiin. Kliinilise tähtsusega farmakokineetilisi koostoimeid ei ole nendes uuringutes täheldatud.

Hüdroklorotiasiidi kaaliumisisaldust vähendavat toimet võivad võimendada teised kaaliumikao ja hüpokaleemiaga seostatavad ravimid (nt teised kaaliumi väljutavad diureetikumid, lahtistid, amfoteritsiin, karbenoksoloon, penitsilliin-G-naatrium, salitsüülhappe derivaadid, steroidid, AKTH).

Prescanden HCT manustamine koos kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumisisaldavate toidulisandite või soolaasendajate või teiste kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega (nt naatriumhepariin, kotrimoksasool, mis on tuntud ka kui trimetoprim/sulfametoksasool) võib suurendada kaaliumisisaldust seerumis. Vajadusel tuleb jälgida kaaliumisisaldust (vt lõik 4.4).

Diureetikumidest põhjustatud hüpokaleemia ja hüpomagneseemia suurendavad digitaalse-glükosiidide ja antiarütmikumide võimalikku kardiotoksilist toimet. Prescanden HCT koosmanustamisel eespool nimetatud ja järgmiste ravimitega, mis võivad indutseerida *torsade de pointes*'i teket, on soovitatav kaaliumisisaldust seerumis perioodiliselt jälgida:

- Ia klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid)
- III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid)
- Mõned antipsühhootikumid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin, trifluoperasiin, tsüamemasiin, sulpiriid, sultopriid, amisulpriid, tiapriid, pimosiid, haloperidool, droperidool)
- Teised ravimid (nt bepridiil, tsisapriid, difemaniil, i.v. erütromütsiin, halofantriin, ketanseriin, misolastiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, terfenadiin, i.v. vinkamiin).

Liitiumi samaaegsel manustamisel angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite või hüdroklorotiasiidiga on täheldatud liitiumi seerumikontsentratsiooni pöörduvat suurenemist ja toksilisust. Sarnasest toimest on teatatud ka AIIRA-de puhul. Kandesartaani ja hüdroklorotiasiidi ei soovitata liitiumiga koos kasutada. Kui see kombinatsioon on vajalik, on soovitatav hoolikas seerumi-liitiumisisalduse jälgimine.

AIIRA-de ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhappe (>3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVA-d) samaaegsel manustamisel võib ilmned vererõhku langetava toime nõrgenemine.

Sarnaselt AKE inhibiitoritele võib AIIRA-de ja MSPVA-d samaaegne kasutamine suurendada neerufunktsiooni halvenemise riski, sealhulgas võimalik äge neerupuudulikkus ja kaaliumisisalduse suurenemine seerumis, eriti olemasoleva halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel. Nende ravimite omavahelisel kombineerimisel tuleb olla ettevaatlik, eriti eakate patsientide korral. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ning tuleb mõelda neerufunktsiooni jälgimisele pärast kaasuva ravi alustamist ja edaspidi perioodiliselt.

MSPVA-d vähendavad hüdroklorotiasiidi diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Kolestipool või kolestüramiin vähendavad hüdroklorotiasiidi imendumist.

Hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate skeletilihaskrelaksantide (nt tubokurariin) toimet.

Tiasiiddiureetikumid võivad kaltsiumi eritumise vähendamisega suurendada kaltsiumisisaldust seerumis. Kaltsiumi sisaldavate toidulisandite või D-vitamiini määramisel tuleb jälgida kaltsiumisisaldust seerumis ning vastavalt annust kohandada.

Tiasiidid võivad suurendada beetablokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet.

Antikoliinergilised ravimid (nt atropiin, biperidiin) võivad suurendada tiasiiddiureetikumide biosaadavust seedetrakti motoorika ja mao tühjenemise aeglustamise kaudu.

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkeohtu.

Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamid, metotreksaat) renaalset ekskretsiooni ning tugevdada nende müelosupressiivset toimet.

Koosmanustamisel alkoholi, barbituraatide või anesteetikumidega võib süveneda posturaalne hüpotensioon.

Ravi tiasiiddiureetikumiga võib kahjustada glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada antidiabeetiliste ravimite, sh insuliini annuse korrigeerimine. Hüdroklorotiasiidiga seostatavast funktsionaalsest neerupuudulikkusest tingitud laktatsidoosi riski tõttu tuleb metformiini kasutada ettevaatusega.

Hüdroklorotiasiid võib vähendada arteriaalset ravivastust vererõhku tõstvatele amiinidele (nt adrenaliin), kuid ei lõpeta nende vererõhku tõstvate toimet.

Hüdroklorotiasiid võib suurendada ägeda neerupuudulikkuse tekkeriski, seda eriti joodi sisaldava kontrastaine suurte annuste manustamise korral.

Samaaegne ravi tsüklosporiiniga võib suurendada hüperurikeemia ning podagra tüüpi tüsistuste riski.

Samaaegne ravi baklofeeni, amifostiini, tritsükliliste antidepressantide või neuroleptikumidega võib suurendada hüpertensioonivastast toimet ning põhjustada hüpotensiooni.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga, on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse halvenemise (sh äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoteeraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA-d)

AIIRA-de kasutamine ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA-de kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed seoses teratogeensuse riskiga pärast kokkupuudet AKE inhibiitoritega raseduse esimesel trimestril ei ole olnud lõplikud, siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta AIIRA-dega, võivad selle ravimiklassi puhul olla sarnased riskid. Kui jätkuv AIIRA-ravi on hädavajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamiseks kindlakstehtud ohutusprofiil. Raseduse kindlaks tegemisel tuleb ravi AIIRA-ga kohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

On teada, et AIIRA-de kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab fetotoksilisust (vähenenud neerufunktsioon, oliogohüdrarnion, kolju luustumise peetus) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA-sid on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerufunktsiooni ja koljut kontrollida ultraheliuuringuga.

Imikuid, kelle emad on võtnud AIIRA-sid, tuleb põhjalikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid

Kogemus hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta raseduse ajal (eriti raseduse esimesel trimestril) on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsenta. Põhinedes farmakoloogilisele toimemehhanismile võib hüdroklorotiasiidi kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril ohustada fetoplantsentaarset perfusiooni ning põhjustada fetaalseid ja neonataalseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Ilma soodsa mõjuta haiguse kulule ei tohi hüdroklorotiasiidi kasutada rasedusaegsete tursete, rasedusaegse hüpertensiooni ega preeklampsia korral, kuna on risk plasmamahu vähenemisele ja platsentaarsele hüpoperfusioonile.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui teisi ravimeid ei saa kasutada.

Imetamine

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA-d)

Et Prescanden HCT kasutamise kohta imetamise ajal andmed puuduvad, ei soovitata Prescanden HCT-d kasutada ja eelistada tuleb alternatiivset ravimit, millel on paremini tõestatud imetamisaegne ohutusprofiil, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub inimestel väikestes kogustes rinnapiima. Suurtes annustes tiasiidid võivad rohket diureesi põhjustades pärssida rinnapiima produktsiooni. Prescanden HCT-d ei soovitata imetamise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb siiski arvestada, et ravi ajal Prescanden HCT-ga võib tekkida pearinglus või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis kergeid ja mööduvaid kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimed, mis olid ravi katkestamise põhjuseks, olid kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi (2,3...3,3%) ja platseebo (2,7...4,3%) rühmas sarnased.

Kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi kliinilistes uuringutes olid kõrvaltoimed piiritletud nendega, millest oli varem teatatud kandesartaantsileksetiili ja/või hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimete kohta.

Allpoololevas tabelis on näidatud kandesartaantsileksetiili kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt kirjeldatud kõrvaltoimed. Hüpertensiooniga patsientidel läbiviidud kliiniliste uuringute koondandmete analüüsimisel defineeriti kandesartaantsileksetiili kõrvaltoimetenäidised need kõrvaltoimed, mida esines kandesartaantsileksetiili rühmas vähemalt 1% rohkem platseeborühmas ilmnenud kõrvaltoimetest:

Kogu lõigus 4.8 tabelites kasutatud esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Hingamisteede infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga harv	Hüperkaleemia, hüponatreemia
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus/vertiigo, peavalu
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga harv	Köha
Seedetrakti häired	Väga harv	Iiveldus
	Teadmata	Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, maksafunktsiooni häired või hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga harv	Angioödeem, lööve, urtikaaria, kihelus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga harv	Seljavalu, liigesevalu, lihasvalu
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Neerukahjustus, k.a neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4)

Allpoololevas tabelis on toodud hüdroklorotiasiidi monoterapiaga seotud kõrvaltoimed, mis avalduvad tavaliselt 25 mg või suuremate annuste korral.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	Leukopeenia, neutropeenia/agranulotsütoos, trombotsütopeenia, aplastiline aneemia, luuüdi depressioon, hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired	Harv	Anafülaktilised reaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperglükeemia, hüperurikeemia, elektrolüütide tasakaalu häired (sh hüponatreemia ja hüpokaleemia)
Psühhiaatrilised häired	Harv	Unehäired, depressioon, rahutus
Närvisüsteemi häired	Sage	Joobnud tunne, vertiigo
	Harv	Paresteesia
Silma kahjustused	Harv	Mööduv hägune nägemine
	Teadmata	Äge müopia, äge suletudnurga glaukoom
Südame häired	Harv	Arütmiaid
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Posturaalne hüpotensioon
	Harv	Nekrotiseeruv angiit (vaskuliit, naha vaskuliit)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Respiratoorne distress (sh pneumoniit ja kopsuturse)

Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Anoreksia, söögiisu kaotus, maoärritus, kõhulahtisus, kõhukinnisus
	Harv	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Harv	Kollatõbi (intrahepaatiline kolestaatiline kollatõbi)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve, urtikaaria, fotosensitiivsed reaktsioonid
	Harv	Toksiline epidermaalne nekrolüüs
	Teadmata	Süsteemne erütematoosluupus, naha erütematoosluupus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Harv	Lihaskrambid
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Teadmata	Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)*
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Glükosuuria
	Harv	Neerufunktsiooni häired ja interstitsiaalne nefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Nõrkus
	Harv	Palavik
Uuringud	Sage	Kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse suurenemine
	Harv	Uurea- ja kreatiniinisalduse suurenemine seerumis

* Mitte-melanoomne nahavähk: epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Farmakoloogilistele omadustele põhinedes on kandesartaantsileksetiili üleannustamise peamiseks tunnuseks tõenäoliselt sümptomaatiline hüpotensioon ja pearinglus. Üksikutele üleannustamise juhtudel (kuni 672 mg kandesartaantsileksetiili) kulges patsiendi taastumine tüsistusteta.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamise peamiseks tunnuseks on äge vedeliku ja elektrolüütide kaotus. Samuti võivad esineda järgmised sümptomid: pearinglus, hüpotensioon, janu, tahhükardia, ventrikulaarsed rütmihäired, unisus/teadvushäired ning lihaskrambid.

Ravi

Prescanden HCT üleannustamise ravi kohta spetsiifilised andmed puuduvad. Siiski soovitatakse üleannustamise korral rakendada järgmisi meetmeid.

Näidustuse olemasolul tuleb kaaluda oksendamise esilekutsumist või teha maoloputus.

Sümptomaatilise hüpotensiooni ilmnemisel tuleb rakendada sümptomaatilist ravi ning jälgida elutähtsaid funktsioone. Patsient tuleb asetada selili, jalad kõrgemale tõstetud. Kui sellest ei piisa, tuleb isotoonilise naatriumkloriidilahuse infusiooni abil plasmamahtu suurendada. Tuleb kontrollida ning vajadusel korrigeerida seerumi elektrolüütide sisaldust ja happe-aluse tasakaalu. Kui eelpool toodud meetmetest ei piisa, võib manustada sümptomimeetilisi ravimeid.

Kandesartaani ei saa organismist hemodialüüsiga eemaldada. Ei ole teada, millisel määral on hüdroklorotiasiid hemodialüüsiga eemaldatav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonistid ja diureetikumid
ATC-kood: C09DA06

Toimemehhanism

Angiotensiin II on reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemis toimiv primaarne vasoaktiivne hormoon, mis osaleb hüpertensiooni ja teiste kardiovaskulaarsete häirete patofüsioloogias. Samuti osaleb ta organite hüpertroofia ja lõpporgani kahjustuste tekkes. Angiotensiin II peamised füsioloogilised toimed, nagu vasokonstriksioon, aldosterooni stimulatsioon, soola ja vee homöostaasi regulatsioon ja raku kasvu stimulatsioon, on vahendatud 1 tüüpi (AT₁) retseptorite kaudu.

Farmakodünaamilised toimed

Kandesartaantsileksetiil on eelravim, mis muutub seedeelundkonnas imendumise käigus estri hüdrolüüsi teel kiiresti aktiivseks ühendiks kandesartaaniks. Kandesartaan on AT₁-retseptorite suhtes selektiivne AIIRA, mis seondub retseptoriga tugevasti ning dissotsieerub aeglaselt. Agonistlik toime puudub.

Kandesartaan ei mõjuta AKE-t ega teisi ensüümsüsteeme, mida tavaliselt seostatakse AKE inhibiitorite kasutamisega. Kuna puudub toime kiniinide lagundamisele ning teiste ainete, nt substants P ainevahetusele, ei ole AIIRA-de seostamine kõhaga tõenäoline. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus võrreldi kandesartaantsileksetiili ja AKE inhibiitoreid, oli kõha tekkesagedus väiksem kandesartaantsileksetiili saanud patsientide seas. Kandesartaan ei seonu ega blokeeri teisi kardiovaskulaarsüsteemi regulatsioonis olulisi hormoonretseptoreid ega ioonikanaleid. Antagonism AT₁-retseptorile väljendub annusest sõltuva plasma reniini, angiotensiin I ja angiotensiin II sisalduse suurenemise ning plasma aldosterooni kontsentratsiooni vähenemisena.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Randomiseeritud kliinilises uuringus kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga 4937 eaka patsiendiga (vanus 70...89 aastat, neist 80-aastased või vanemad 21%) manustati kandesartaantsileksetiili annuses 8...16 mg (keskmine annus 12 mg) 1 kord ööpäevas keskmiselt 3,7 aasta vältel ning hinnati haigestumust ja suremust (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*). Patsiendid said kandesartaani või platseebot lisaks tavapärasele antihüpertensiivsele ravimile. Vererõhk langes kandesartaani grupis algtasemelt 166/90 tasemele 145/80 mmHg ja kontrollgrupis algtasemelt 167/90 tasemeni 149/82 mmHg. Puudus statistiliselt oluline erinevus esmases lõpptulemuses tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste (kardiovaskulaarne suremus, mittefataalne insult ja mittefataalne müokardi infarkt) osas. Kandesartaani grupis oli 1000 patsiendiaasta kohta 26,7 juhtumit ning kontrollgrupis 30,0 juhtumit (suhteline risk 0,89, 95% CI 0,75 kuni 1,06; p=0,19).

Hüdroklorotiasiid pärssib naatriumi aktiivset tagasiimendumist peamiselt distaalsetes neerutuubulites ning suurendab naatriumi, kloriidi ja vee eritumist. Kaaliumi ja magneesiumi eritumine neerude kaudu suureneb annusest sõltuvalt ning samal ajal suureneb kaltsiumi tagasiimendumine. Hüdroklorotiasiid vähendab plasma ja ekstratsellulaarse vedeliku mahtu ning vähendab südame löögimahtu ja langetab vererõhku. Pikaajalise ravi jooksul aitab perifeerse vastupanu vähenemine vererõhku langetada.

Suuremahulised kliinilised uuringud on näidanud, et pikaajaline ravi hüdroklorotiasiidiga vähendab kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse riski.

Kandesartaani ja hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivsed toimed on aditiivsed.

Kõrgenenud vererõhuga haigetel kutsub kandesartaantsileksetiil/hüdroklorotiasiid esile annusest sõltuva ja pikaajalise arteriaalse vererõhu alanemise ilma reflektorse südame löögisageduse

suurenemiseta. Tõsist või ülemäärast esimesele annusele järgnevat hüpotensiooni ega ravi lõpetamisele järgnevat vererõhu tõusu ei täheldatud. Kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi üksikannuse manustamise järel ilmneb antihüpertensiivne toime tavaliselt 2 tunni jooksul. Pideva ravi korral saavutatakse enamuse vererõhu langusest 4 nädala jooksul ning see püsib pikaajalise ravi vältel. Üks kord ööpäevas manustatud kandesartaantsileksetiil/hüdroklorotiasiid tagab tõhusa ja sujuva vererõhu languse 24 tunni vältel ning vererõhkude erinevus ravimi maksimaalse toime ajal ja vahetult enne uue annuse manustamist on väike. Topeltpimedas randomiseeritud uuringus alandas kandesartaantsileksetiil/hüdroklorotiasiid annuses 16 mg/12,5 mg manustatuna üks kord ööpäevas vererõhku märkimisväärselt paremini ning suuremal hulgal patsientidel kui kombinatsiooni losartaan/hüdroklorotiasiid annuses 50 mg/12,5 mg manustatuna üks kord ööpäevas.

Topeltpimedates randomiseeritud uuringutes oli kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi kasutamisel kõrvaltoimete (eriti kõha) tekkesagedus ravi ajal väiksem, kui AKE inhibiitorite ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioonide kasutamisel.

Kahes kliinilises uuringus (randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrollitud, paralleelrühmades), kus osales vastavalt 275 ja 1524 randomiseeritud patsienti, põhjustasid kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonid annustes 32 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg vererõhu languse vastavalt 22/15 mmHg ja 21/14 mmHg ning olid märkimisväärselt efektiivsemad kui vastavad üksikkomponendid eraldi manustatuna.

Randomiseeritud, topeltpimedas, paralleelrühmadega kliinilises uuringus, kus osales 1975 randomiseeritud patsienti, kelle vererõhk ei alanenud piisavalt annusega 32 mg kandesartaantsileksetiili üks kord ööpäevas, siis 12,5 mg või 25 mg hüdroklorotiasiidi lisamine langetas täiendavalt vererõhku. Kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon annuses 32 mg/25 mg oli märgatavalt efektiivsem kui kombinatsioon annuses 32 mg/12,5 mg ning keskmine üldine vererõhulangus oli vastavalt 16/10 mmHg ja 13/9 mmHg.

Kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi toime tõhusus ei sõltu patsientide east ega soost.

Hetkel puuduvad andmed kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta patsientidel, kellel esineb neerukahjustus/nefroopaatia, alanenud vasaku vatsakese funktsioon/südame paispuudulikkus ja müokardiinfarktjärgne seisund.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephrology in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski suurenemise tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Mittemelanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalkartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontrollisikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanuse (kumulatiivne annus $\geq 50\ 000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalkartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35), ja lamerakk-kartsinoomiga tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontrollisikuga, kasutades riskipõhise valimi strateegiat. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel ($\sim 25\ 000$ mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega ($\sim 100\ 000$ mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kandesartaantsileksetiili ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei mõjuta märkimisväärselt kummagi komponendi farmakokineetikat.

Imendumine ja jaotumine

Kandesartaantsileksetiil

Pärast suukaudset manustamist konverteerub kandesartaantsileksetiil aktiivseks ühendiks kandesartaaniks. Pärast kandesartaantsileksetiili lahuse suukaudset manustamist on kandesartaani absoluutne biosaadavus ligikaudu 40%. Kandesartaantsileksetiili tableti suhteline biosaadavus võrreldes sama ravimi suukaudse lahusega on ligikaudu 34% ning see muutub väga vähe. Keskmise maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabub 3...4 tundi pärast tableti manustamist. Kandesartaani plasmakontsentratsioon suureneb lineaarselt koos annuse suurendamisega terapeutiliste annuste vahemikus. Kandesartaani farmakokineetikas ei ole täheldatud soost tingitud erinevusi. Toit ei mõjuta oluliselt kandesartaani seerumi kontsentratsioonikõvera (AUC) alust piirkonda.

Kandesartaan seondub tugevalt plasmavalkudega (üle 99%). Kandesartaani ilmne jaotusruumala on 0,1 l/kg.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid imendub seedetraktist kiiresti ning tema absoluutne biosaadavus on ligikaudu 70%. Samaaegne toidu manustamine suurendab imendumist ligikaudu 15% võrra. Biosaadavus võib väheneda südamepuudulikkusega ja väljendunud tursetega haigetel.

Hüdroklorotiasiid seondub plasmavalkudega ligikaudu 60% ulatuses. Ilmne jaotusruumala on ligikaudu 0,8 l/kg.

Biotransformatsioon ja eritumine

Kandesartaantsileksetiil

Kandesartaan eritub peamiselt muutumatul kujul uriini ja sapiga ning ainult vähesel määral metaboliseerub maksas (CYP2C9). Olemasolevad koostoime uuringud ei näidanud ravimi toimet CYP2C9-le ja CYP3A4-le. Põhinedes *in vitro* andmetele ei ole *in vivo* oodata koosmõju ravimitega, mille metabolism sõltub tsütokroom P450 isoensüümidest CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4. Kandesartaani lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on ligikaudu 9 tundi. Kandesartaan ei kumuleeru mitmekordse annustamise tagajärjel. Kandesartaani poolväärtusaeg (ligikaudu 9 tundi) jääb kandesartaantsileksetiili kombineerimisel hüdroklorotiasiidiga muutumatuks. Kombinatsioonravimi mitmekordne manustamine ei põhjusta monoterapiaga võrreldes kandesartaani

kumuleerumist.

Kandesartaani üldine plasmakliirens on ligikaudu 0,37 ml/min/kg ning reaalne kliirens ligikaudu 0,19 ml/min/kg. Kandesartaani eritumine neerudes toimub nii glomerulaarfiltratsiooni kui aktiivse tubulaarse sekretsiooni kaudu. Pärast ¹⁴C-märgistatud kandesartaantsileksetiili suukaudset manustamist eritub uriiniga ligikaudu 26% annusest kandesartaanina ja 7% inaktiivse metaboliidina ning väljaheites ligikaudu 56% annusest on tuvastatav kandesartaanina ja 10% inaktiivse metaboliidina.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru ning toimeaine eritub peaaegu täielikult muutumatul kujul glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarse sekretsiooni kaudu. Hüdroklorotiasiidi lõplik $t_{1/2}$ on ligikaudu 8 tundi. Ligikaudu 70% suukaudsest annusest eritub uriiniga 48 tunni jooksul. Hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg (ligikaudu 8 tundi) jääb hüdroklorotiasiidi kombineerimisel kandesartaantsileksetiiliga muutumatuks. Kombinatsioonravimi mitmekordne manustamine ei põhjusta monoteraapiaga võrreldes hüdroklorotiasiidi suuremat kumuleerumist.

Patsientide erirühmad

Kandesartaantsileksetiil

Eakatel patsientidel (üle 65-aastased) suureneb noorematega võrreldes kandesartaani C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 50% ja 80% võrra. Vererõhu muutus ja kõrvaltoimete tekkesagedus kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi manustamise järgselt on noortel ja eakatel patsientidel sarnane (vt lõik 4.2).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel suurenesid korduva manustamise korral kandesartaani C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 50% ja 70%, kuid lõplik $t_{1/2}$ võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega ei muutunud. Vastavad muutused raske neerukahjustusega patsientidel olid vastavalt ligikaudu 50% ja 110%. Raske neerupuudulikkusega patsientidel oli kandesartaani lõplik $t_{1/2}$ ligikaudu kaks korda pikem. Hemodialüüsi saavate patsientide farmakokineetika sarnanes raske neerupuudulikkusega haigete omale.

Kahes uuringus, kus osalesid kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsiendid suurenes kandesartaani keskmine AUC ligikaudu 20% ühes uuringus ning 80% teises uuringus (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega patsientide osas kogemus puudub.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi lõplik $t_{1/2}$ pikeneb neerukahjustusega haigetel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Võrreldes toimeainetega eraldi puudusid kombinatsioonravis kvalitatiivselt uued toksilised toimed. Prekliinilistes ohutusuuringutes avaldasid kandesartaani suured annused toimet hiirte, rottide, koerte ja ahvide neerudele ning erütrotsüütidega seotud parameetritele. Kandesartaan põhjustas punaverenäitajate muutusi (erütrotsüütide arvu vähenemist, hemoglobiinisisalduse ja hematokriti vähenemist). Toimed neerudele (nagu neerutuubulite regeneratsioon, dilatatsioon ja basofiilsus; plasma urea- ja kreatiniinisalduse suurenemine) võivad olla teisesed ning põhjustatud kandesartaani vererõhku langetavast toimest, mis põhjustab neerude perfusiooni häire. Hüdroklorotiasiidi lisamine suurendab kandesartaani nefrotoksilisust. Kandesartaan võib põhjustada ka jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat. Need muutused on oletatavalt põhjustatud kandesartaani farmakoloogilisest toimest ning on vähese kliinilise tähtsusega.

Kandesartaani kasutamisel on raseduse hilises järgus täheldatud fetotoksilisust. Uuringutes rottide, hiirte ja küülikutega ei mõjutanud hüdroklorotiasiidi lisamine oluliselt loote lõplikku arengut (vt lõik 4.6).

Nii kandesartaan kui hüdroklorotiasiid avaldasid väga suurtes kontsentratsioonides/annustes genotoksilist toimet. *In vivo* ja *in vitro* genotoksilisuse uuringutes leiti, et tõenäoliselt kandesartaanil kliinilise kasutamise tingimustes mutageenseid või klastogeenseid toimeid ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Povidoon K30
Karrageen (E 407)
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat
Punane raudoksiid (E 172) (ainult 16 mg/12,5 mg tabletis)
Kollane raudoksiid (E 172) (ainult 16 mg/12,5 mg tabletis)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmast avamist:
3 kuud.

Säilitamistingimused pärast pudeli esmast avamist:
Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kuivatusainega Al/Al blister: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 või 100 tabletti.
Kuivatusainega perforeeritud üksikannuseline Al/Al blister: 50 x 1 tabletti.
Polüpropüleenkorgi ja kuivatusainega HDPE-st pudel: 7, 14, 21, 28, 56, 84, 98, 100 või 250 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verosvškova 57

SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

8 mg/12,5 mg: 683710

16 mg/12,5 mg: 683410

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21.04.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14.09.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2020