

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Candesartan Actavis, 16 mg tabletid

Candesartan Actavis, 32 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

16 mg: Üks tablett sisaldab 16 mg kandesartaantsileksetiili

32 mg: Üks tablett sisaldab 32 mg kandesartaantsileksetiili

INN. *Candesartanum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

16 mg: Üks tablett sisaldab 121,80 mg laktoosmonohüdraati

32 mg: Üks tablett sisaldab 243,60 mg laktoosmonohüdraati

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Candesartan Actavis 16 mg on valged kaksikkumerad tabletid, mõõtudega 8 x 3 mm, mille ühel küljel on poolitusjoon ja märgistus „C16“.

Candesartan Actavis 32 mg on valged kaksikkumerad tabletid, mõõtudega 10,5 x 3,6 mm, mille ühel küljel on poolitusjoon ja märgistus „C32“.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Essentsiaalne hüpertensioon täiskasvanutel.
- Arteriaalne hüpertensioon lastel ja noorukitel vanuses 6...18 eluaastat.
- Südamepuudulikkuse ja vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni languse (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $\leq 40\%$) ravi täiskasvanutel, kui AKE-inhibiitorid ei ole talutavad või täiendava ravimina AKE-inhibiitorile patsientidel, kellel vaatamata optimaalsele ravile on sümptomaatiline südamepuudulikkus, ning kui mineralokortikoidide retseptorite antagonistid ei ole talutavad (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine essentsiaalse hüpertensiooni korral

Candesartan Actavis'e soovitatav algannus ja säilitusannus on 8 mg üks kord ööpäevas. Enamus antihüpertensiivsest toimest saavutatakse 4 nädala jooksul. Mõnedel patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrollitav, võib annust suurendada 16 mg-ni üks kord ööpäevas ja sellejärgselt maksimaalselt 32 mg-ni üks kord ööpäevas. Ravi tuleb muuta vastavalt vererõhu ravivastusele.

Candesartan Actavis't võib samuti manustada koos teiste antihüpertensiivsete ainetega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Hüdroklorotiasiidi lisamisel on tõestatud täiendav antihüpertensiivne toime Candesartan Actavis'e erinevate annuste korral.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole algannuse kohandamine vajalik.

Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega patsiendid

Hüpotensiooni riskiga patsientidel, näiteks võimaliku vedelikumahu vähenemisega patsientidel, on soovituslik algannus 4 mg (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni häirega patsiendid

Neerufunktsiooni häire puhul, sealhulgas hemodialüüsi patsientidel, on algannus 4 mg. Annus peab olema tiitritud sõltuvalt ravivastusest. Väga raske või lõppstaadiumis neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 15 ml/min) on kogemus piiratud (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni häirega patsiendid

Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häire puhul on soovitatav algannus 4 mg üks kord ööpäevas. Annust korrigeeritakse sõltuvalt ravivastusest. Candesartan Actavis on vastunäidustatud raske maksafunktsiooni häire ja/või kolestaasiga patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Mustanahalised patsiendid

Kandesartaani vererõhku langetav toime on mustanahalistel patsientidel väiksem kui mittemustanahalistel. Sellest tulenevalt võib vererõhu kontrolli all hoidmiseks Candesartan Actavis'e annuse kohandamine ning kaasuva ravi määramine olla sagedamini vajalik just sellel patsientide rühmal kui heledanahalistel (vt lõik 5.1).

Lapsed

Lapsed ja noorukid vanuses 6...18 eluaastat:

Soovitatav algannus on 4 mg üks kord ööpäevas.

- Patsiendid kehakaaluga < 50 kg: Patsientidel, kellel vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud, võib annust suurendada maksimaalselt 8 mg-ni üks kord ööpäevas.
- Patsiendid kehakaaluga ≥ 50 kg: Patsientidel, kellel vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud, võib annust suurendada 8 mg-ni üks kord ööpäevas ja seejärel vajadusel 16 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1).

Lastel ei ole 32 mg ületavaid annuseid uuritud.

Enamus antihüpertensiivsest toimest saavutatakse 4 nädala jooksul.

Võimaliku intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega lastel (nt diureetikum-ravil olevad lapsed, eriti neerufunktsiooni häire korral), tuleb kandesartaan-ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise tingimustes ning kaaluda väiksema algannuse kasutamist kui tavaliselt, vt ülal (vt lõik 4.4).

Kandesartaani ei ole uuritud lastel glomeruaalfiltratsiooniga alla 30 ml/min/1,73m² (vt lõik 4.4).

Mustanahalised lapsed

Kandesartaani vererõhku langetav toime on mustanahalistel patsientidel vähem väljendunud kui mittemustanahalistel (vt lõik 5.1).

Alla 6-aastased lapsed

- 1...6-aastastel lastel ei ole ohutust ja efektiivsust tõestatud. Praeguseks saadaolevaid andmeid on kirjeldatud lõigus 5.1, kuid annustamissoovitusi ei saa nende alusel anda.
- Kandesartaan on alla 1-aastastel lastel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Annustamine südamepuudulikkuse korral

Candesartan Actavis'e soovitatav algannus on 4 mg üks kord ööpäevas. Annuse suurendamine kuni 32 mg-ni üks kord ööpäevas (maksimaalne annus) või kuni suurima talutud annuseni saavutatakse annuse kahekordistamisel vähemalt 2-nädalase intervalliga (vt lõik 4.4). Südamepuudulikkusega patsientide

hindamisel tuleb alati jälgida neerufunktsiooni, sealhulgas kreatiniini ja kaaliumi sisaldust vereseerumis.

Candesartan Actavis`t võib manustada koos teiste südamepuudulikkuse ravimitega, k.a AKE-inhibiitorid, beetablokaatorid, diureetikumid ja digitaalised preparaadid, või neid sisaldavate kombinatsioonravimitega. Candesartan Actavis`t võib manustada koos AKE-inhibiitoriga patsientidele, kellel on sümptomaatiline südamepuudulikkus vaatamata südamepuudulikkuse optimaalsele standardravile, kui ravi mineralokortikoidide retseptorite antagonistidega ei ole talutav. AKE inhibiitori, kaaliumi säästva diureetikumi (nt spironolaktoon) ja Candesartan Actavis`e kombinatsioon ei ole soovitatav ning neid tuleks kombineerida ainult pärast võimaliku riski-kasu suhte hoolikat kaalumist (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Patsientide erigrupid

Annuse kohandamine ei ole vajalik eakatel patsientidel, intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega, neerufunktsiooni häirega või kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel.

Lapsed

Kandesartaani ohutus ja efektiivsus südamepuudulikkuse ravis lastel sünnist kuni 18-eluastani ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Candesartan Actavis`t võetakse üks kord ööpäevas ning seda võib võtta toidukordadest sõltumata. Toit ei mõjuta kandesartaani biosaadavust.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus kandesartaansileksetiili või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske maksafunktsiooni häire ja/või kolestaas.
- Lapsed alla 1 eluaasta (vt lõik 5.3).
- Candesartan Actavis`e samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Sarnaselt teistele reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi pärssivatele ravimitele võib ka Candesartan Actavis tundlikel patsientidel mõjutada neerufunktsiooni.

Kui Candesartan Actavis`t kasutatakse neerukahjustusega hüpertensiivsetel patsientidel, on soovitatav regulaarselt jälgida kaaliumi ja kreatiniini taset seerumis. Väga raske või lõppstaadiumis neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens $< 15 \text{ ml/min}$) on kogemus piiratud. Nendel patsientidel tuleb Candesartan Actavis`e annust ettevaatlikult tiitrida, jälgides vererõhku.

Südamepuudulikkusega patsientide puhul tuleb perioodiliselt hinnata neerufunktsiooni, eriti 75-aastastel või vanematel ning kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel. Candesartan Actavis`e sobiliku annuse tiitrimisel on soovitatav jälgida kreatiniini ja kaaliumi sisaldust seerumis. Kliinilised uuringud südamepuudulikkusega patsientidel ei hõlmanud patsiente, kelle seerumi kreatiniini tase oli $> 265 \text{ mikromol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Samaaegne ravi AKE-inhibiitoriga südamepuudulikkuse korral

Kõrvaltoimete, eriti hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) risk võib suurened, kui Candesartan Actavis`t kasutatakse kombinatsioonis AKE-inhibiitoriga. Kolmik kombinatsioon AKE-inhibiitori, mineralokortikoidide retseptorite antagonistiga ja kandesartaaniga ei ole samuti soovitatav. Nimetatud kombinatsioonravi peab toimuma spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

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

Hemodialüüs

Dialüüsi käigus võib vererõhk olla eriti tundlik AT₁-retseptorblokaadile, kuna plasmamahu vähenemise tõttu tekib reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi aktiveerumine. Seetõttu on hemodialüüsi patsientidel vaja Candesartan Actavis'e annust hoolikalt tiitrida ning vererõhku jälgida.

Neeruarteri stenoos

Teised reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi mõjutavad ravimid, sealhulgas angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA-d), võivad bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeruarteri stenoosiga patsientidel suurendada kusihappe ja kreatiniini sisaldust veres.

Neeru siirdamine

Hiljutise neerusiirdamisega patsientidele Candesartan Actavis'e manustamise kogemus puudub.

Hüpotensioon

Südamepuudulikkusega patsientidel võib ravi ajal Candesartan Actavis'ega tekkida hüpotensioon. See võib samuti tekkida intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega hüpertensiivsetel patsientidel, nt diureetikumide suurte annuste kasutamisel. Ravi tuleb alustada ettevaatlikult ning hüpovolemia korrigeerida.

Anesteesia ja kirurgia

Patsientidel, keda ravitakse angiotensiin II retseptori antagonistidega, võib anesteesia ja operatsioonide ajal tekkida reniin-angiotensiinisüsteemi blokaadi tõttu hüpotensioon. Väga harva võib hüpotensioon olla nii raske, et õigustatud on intravenoosete vedelike ja/või vasopressorite manustamine.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos (obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia)

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega tuleb hemodünaamiliselt olulise aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia haigetega olla eriti ettevaatlik.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsientidel ei teki tavaliselt ravivastust vererõhku langetavatele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi inhibeerimise kaudu. Seetõttu ei ole Candesartan Actavis'e kasutamine selles populatsioonis soovitatav.

Hüperkaleemia

Candesartan Actavis'e kasutamine koos kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide või soolaasendajatega või teiste kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (nt hepariin) võib viia hüpertensiivsetel patsientidel kaaliumi kontsentratsiooni suurenemisele vereseerumis.

Vajadusel tuleb jälgida kaaliumi sisaldust.

Südamepuudulikkusega patsientidel võib ravi ajal Candesartan Actavis'ega tekkida hüperkaleemia.

Seetõttu on soovitatav sellistel patsientidel perioodiliselt jälgida seerumi kaaliumitaset. AKE inhibiitori, kaaliumi säästva diureetikumi (nt spironolaktoon) ja Candesartan Actavis'e kombinatsioon ei ole soovitatav ning seda tuleks teha ainult pärast võimaliku riski-kasu suhte hoolikat kaalumist.

Üldised hoiatused

Patsientidel, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad valdavalt reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkusega või kaasneva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga haiged), on seda süsteemi mõjutavate ravimite kasutamise korral täheldatud ägedat hüpotensiooni, asoteemiat, oliguriat või harva ägedat neerupuudulikkust. Samasugust toimet ei saa välistada ka AIIRA kasutamisel. Sarnaselt kõikide antihüpertensiivsete ravimitega võib ülemäärane vererõhu langus kutsuda esile südame isheemiatõvega või aterosklerootilise tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel südamelihase infarkti või ajuinsuldi.

Teiste antihüpertensiivsete ravimite samaaegne kasutamine kas vererõhu langetamise või muul näidustusel võib tugevdada kandesartaani vererõhku langetavat toimet.

Candesartan Actavis tabletid sisaldavad abiainena laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusesega, laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Rasedus

Raseduse ajal ei tohi alustada ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA-d). Välja arvatud juhul, kui ravi AIIRA-ga on äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise puhuks kindlaks määratud ohutusprofiil. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-dega kohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga. (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Menstruatsioonidega patsientidel tuleb regulaarselt hinnata võimalikku rasestumist. Patsiendile tuleb anda vajalikku teavet ja/või võtta kasutusele ettevaatusabinõud, et vältida rasedusaegse ekspositsiooni riski (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a 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.

Kasutamine lastel, sh neerufunktsiooni häirega patsientidel

Kandesartaani ei ole uuritud lastel glomerulaarfiltratsiooniga alla 30 ml/min/1,73m² (vt lõik 4.2).

Intravaskulaarse vedelikumahu võimaliku vähenemisega lastel (nt diureetikum-ravil olevad lapsed, eriti neerufunktsiooni häire korral), tuleb kandesartaan-ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise tingimustes ning kaaluda väiksema algannuse kasutamist (vt lõik 4.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilised farmakokineetilised uuringud on läbi viidud hüdroklorotiasiidi, varfariini, digoksiini, suukaudselt manustatavate rasestumisvastaste vahendite (nt etüünlöstradiool/levonorgestrel), glibenklamiidi, nifedipiini ja enalapriiliga. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid nende ravimitega ei ole leitud.

Kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste ravimite (nt hepariin) samaaegne kasutamine võib suurendada kaaliumi taset. Vastavalt vajadusele tuleb kaaliumi taset seerumis jälgida (vt lõik 4.4).

Liitiumi koosmanustamisel AKE inhibiitoritega on tuvastatud seerumi liitiumi kontsentratsiooni pöörduvat suurenemist ja toksilisust. Sarnane koostoime võib tekkida ka AIIRA-de kasutamisel. Kandesartaani ja liitiumi koosmanustamine ei ole soovitatav. Kui see kombinatsioon osutub vajalikuks, on soovitatav seerumi liitiumisisaldust hoolikalt jälgida.

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

Sarnaselt AKE inhibiitoritele võib AIIRA-de ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete samaaegne kasutamine viia neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemisele, sealhulgas võimalik äge

neerupuudulikkus, ning suurendada kaaliumi taset seerumis, eriti eelnevalt langenud neerufunktsiooniga patsientidel. Nende ravimite omavahelisel kombineerimisel tuleb olla ettevaatlik, eriti eakate patsientide korral. Patsiendid peavad tarbima piisavalt vedelikku. Kombineeritud ravi alustamisel ning perioodiliselt ravi jooksul on vajalik jälgida neerufunktsiooni.

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

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Epidemioloogilised tõendid teratogeensuse riski kohta pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimese trimestri ajal ei ole lõplikud, kuid väikest riski tõusu ei saa välistada. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA-d) seotud riski osas, võivad sarnased riskid olemas olla teistel samasse ravimiklassi kuuluvatel preparaatidel. Kui AIIRA ravi ei ole vältimatu, tuleb rasedust planeerivatel haigetel ravi AIIRA-dega vahetada alternatiivse antihüpertensiivse ravi vastu, mille ohutusala andmestik raseduse ajal kasutamiseks on teada. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-dega koheselt katkestada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Teadaolevalt põhjustab AIIRA-de kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril inimestel lootetoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdrarnion, kolju luustumise pidurdumine) ja vastsündinu toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui AIIRA-sid on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerufunktsiooni ja koljut kontrollida ultraheliuuringul. Imikuid, kelle emad on kasutanud AIIRA-sid, tuleb hüpotensiooni suhtes hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Candesartan Actavis't ei soovitata kasutada imetamise ajal, kuna sellekohane teave puudub. Eelistada tuleb alternatiivseid ravimeid, millel on olemas ohutusala andmestik kasutamiseks imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kandesartaani toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Arvesse tuleb võtta asjaolu, et ravi vältel Candesartan Actavis'ega võib aeg-ajalt esineda pearinglust või väsimust.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrgvererõhktõve ravi

Kontrollitud kliinilistes uuringutes olid kõrvaltoimed kerged ja mööduvad. Kõrvaltoimete üldine esinemissagedus ei olnud seotud annuse või vanusega. Kõrvaltoimed olid ravi katkestamise põhjuseks kandesartaantsileksetiili (3,1%) ja platseebo (3,2%) rühmas sarnase sagedusega.

Hüpertensiivsetel patsientidel läbiviidud kliiniliste uuringute koondandmete analüüsimisel määratleti kandesartaantsileksetiili kõrvaltoimetena need kõrvaltoimed, mida esines vähemalt 1% rohkem

võrreldes platseeborühmaga. Selle määratluse järgi olid kõige sagedasemateks registreeritud kõrvaltoimeteks pearinglus/vertiigo, peavalu ja hingamisteede infektsioon.

Allpoololevas tabelis on toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsest kogemusest saadud kõrvaltoimed.

Lõigus 4.8 toodud tabelites on kõrvaltoimete esinemissagedused defineeritud 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 $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	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 tõus, maksafunktsiooni häired või hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga harv	Angioödeem, lööve, nõgestõbi, sügelus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga harv	Seljavalu, aralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Neerukahjustus, k.a neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4)

Laboratoorsete analüüside näitajad

Üldjuhul ei mõjuta Candesartan Actavis kliiniliselt oluliselt rutiinseid laboratoorsete näitajaid. Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi inhibiitoritega on esinenud hemoglobiinitaseme vähest langust. Candesartan Actavis't kasutataval patsientidel ei ole laboratoorsete näitajate rutiinne monitooring üldjuhul vajalik. Neerukahjustusega patsientidel oleks siiski soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis.

Lapsed

4-nädalase kliinilise efektiivsuse uuringu ja 1-aastase avatud uuringu käigus jälgiti kandesartaantsileksetiili ohutust 255-l hüpertensiivsel lapsel ja noorukil vanuses 6...18 eluaastat (vt lõik 5.1).

Enam-vähem kõikides erinevates organsüsteemi klassides esinevad kõrvaltoimed olid lastel sageduse vahemikus "sage/aeg-ajalt". Kuigi kõrvaltoimete iseloomu ja raskusastme poolest olid need lastel sarnased täiskasvanutel esinevatega (vt tabel eespool), on kõikide kõrvaltoimete esinemissagedus lastel ja noorukitel suurem, eriti:

- Peavalu, pearinglus ja ülemiste hingamisteede infektsioonid esinevad lastel "väga sageli" (st $\geq 1/10$) ja täiskasvanutel "sageli" ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$).
- Köha on lastel "väga sage" (st $\geq 1/10$) ja täiskasvanutel "väga harv" ($< 1/10\ 000$).
- Nahalööve on lastel "sage" (st $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja täiskasvanutel "väga harv" ($< 1/10\ 000$).
- Hüperkaleemia, hüponatreemia ja maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded esinevad lastel "aeg-ajalt" ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja täiskasvanutel "väga harva" ($< 1/10\ 000$).
- Siinusrütmia, nasofarüngiit, pürekia on "sage" (st $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja orofarüngeaalne valu "väga sage" (st $\geq 1/10$) lastel, kuid täiskasvanutel ei ole nendest üldse teatatud. Kuid need on mööduvad ja laialt levinud lapsea haigused.

Kandesartaantsileksetiili üldine ohutusprofiil lastel ei erine oluliselt täiskasvanute ohutusprofiilist.

Südamepuudulikkuse ravi

Ilmnenud kõrvaltoimete profiil Candesartan Actavis'e kasutamisel südamepuudulikkusega patsientidel oli vastavuses ravimi farmakoloogiliste omadustega ning patsientide tervisliku seisundiga. CHARM kliinilises uuringus (*Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*), kus võrreldi Candesartan Actavis't annustes kuni 32 mg (n = 3803) platseeboga (n = 3796), katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu 21,0 % patsientidest kandesartaantsileksetiili grupist ning 16,1% platseebogrupist. Kõige sagedasemateks registreeritud kõrvaltoimeteks olid hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerufunktsiooni häire. Need kõrvaltoimed esinesid sagedamini üle 70-aastastel patsientidel, diabeetikutel või isikutel, kes kasutasid lisaks teisi reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi mõjutavaid ravimeid, eriti AKE inhibiitoreid ja/või spironolaktooni.

Allpoololevas tabelis on toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsest kogemusest saadud kõrvaltoimed.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Leukopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperkaleemia
	Väga harv	Hüponatreemia
Närvisüsteemi häired	Väga harv	Pearinglus, peavalu
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga harv	Köha
Seedetrakti häired	Väga harv	Iiveldus
	Teadmata	Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Maksaensüümide aktiivsuse tõus, maksafunktsiooni häired või hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga harv	Angioödeem, lööve, nõgestõbi, pruritus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga harv	Seljavalu, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerukahjustus, k.a neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4)

Laboratoorsete analüüside näitajad

Südamepuudulikkuse näidustusel Candesartan Actavis'ega ravitud patsientidel oli sagedaseks kõrvaltoimeks hüperkaleemia ja neerukahjustus. Soovitav on perioodiliselt kontrollida kreatiini ja kaaliumi sisaldust seerumis (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Farmakoloogiliste omaduste alusel võiks üleannustamise peamiseks ilminguteks olla sümptomaatiline hüpotensioon ja pearinglus. Üksikute üleannustamise (kuni 672 mg kandesartaantsileksetiili) juhtude kirjelduste põhjal on teada, et patsiendi taastumine kulges tüsistusteta.

Ravi

Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel tuleb alustada sümptomaatilist ravi ja jälgida patsiendi elutähtsaid näitajaid. Patsient tuleb asetada selili, jalad kõrgemale tõstetud. Kui sellest ei piisa, tuleb plasmamahu suurendamiseks üle kanda nt füsioloogilist lahust. Kui eeltoodud abinõud ei osutu küllaldaseks, võib manustada sümptomimeetilisi ravimeid. Kandesartaani ei ole organismist hemodialüüsi abil võimalik eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonistid
ATC-kood: C09CA06.

Angiotensiin II on reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi primaarne vasoaktiivne hormoon ning osaleb hüpertensiooni ja teiste kardiovaskulaarsete häirete patofüsioloogias. Ta osaleb ka organite hüpertroofia ja kahjustuste tekkes. Angiotensiin II peamised füsioloogilised toimed (vasokonstriksioon, aldosterooni stimulatsioon, soola ja vee homöostaasi regulatsioon ning rakkude kasvu stimulatsioon) toimuvad 1 tüüpi (AT₁) retseptorite vahendusel.

Kandesartaantsileksetiil on eelravim, mis muutub seedeelundkonnas imendumise käigus estri hüdrolüüsi teel kiirelt aktiivseks ühendiks kandesartaaniks. Kandesartaan on AT₁-retseptorite suhtes selektiivne AIIIRA, mis seondub retseptoriga tugevalt ning dissotsieerub nõrgalt. Agonistlik toime puudub.

Kandesartaan ei inhibeeri AKE-d, mis muudab angiotensiin I angiotensiin II-ks ja lammutab bradükiniini. Puudub toime AKE-le, bradükiniinile või substants P-le. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus võrreldi kandesartaantsileksetiili ja AKE inhibiitoreid, oli kõha esinemissagedus väiksem kandesartaantsileksetiili saanud patsientide seas. Kandesartaan ei seondu ega blokeeri teisi kardiovaskulaarsüsteemi regulatsioonis olulisi hormoonretseptoreid ega ioonkanaleid. Antagonism angiotensiini (AT₁) retseptorile väljendub annusest sõltuva plasma reniini, angiotensiin I ja angiotensiin II sisalduse tõusu ning plasma aldosterooni kontsentratsiooni langusena.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and *i*n combination with Ramipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy 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 monoteraapiaga 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 tõusu 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.

Hüpertensioon

Hüpertensiooni korral põhjustab kandesartaan annusest sõltuva kestva arteriaalse vererõhu languse. Antihüpertensiivne toime on tingitud süsteemse perifeerse vastupanu vähenemisest, kusjuures südame löögisageduse reflektorset suurenemist ei täheldata. Esmase annuse manustamise järgse vererõhu liiga suure languse või ravi katkestamise järgse tagasilöögiefekti kohta andmed puuduvad.

Pärast ühekordse kandesartaantsileksetiili annuse manustamist kujuneb hüpertensioonivastane toime välja tavaliselt 2 tunni jooksul. Kasutatud annusest olenemata saadakse maksimaalne vererõhu langus

tavaliselt nelja nädala jooksul ja see püsib pikaajalise ravi jooksul. Vastavalt metaanalüüsi andmetele on keskmine lisanduv vererõhu langus annuse suurenemisel 16 mg-lt 32 mg-ni väike. Keskmisest suuremat toimet võiks oodata patsientidel, arvestades nende individuaalset eripära.

Kandesartaantsileksetiili manustamine üks kord ööpäevas kindlustab efektiivse ja sujuva vererõhu languse rohkem kui 24 tunniks, kusjuures annustamiskordade vahel on toime maksimumi ja miinimumi erinevused väikesed. Kandesartaani ja losartaani antihüpertensiivset efektiivsust ja taluvust võrreldi kahes randomiseeritud topeltpimedas uuringus, milles osales 1268 kerge kuni keskmise raskusega hüpertensiooniga patsienti. Enne uue annuse sissevõtmist mõõdetud süstoolse ja diastoolse vererõhu langused olid 32 mg kandesartaantsileksetiili manustamisel 1 kord ööpäevas 13,1/10,5 mmHg ja 100 mg losartaankaaliumi manustamisel 1 kord ööpäevas 10,0/8,7 mmHg (erinevus 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kui kandesartaantsileksetiili kasutatakse koos hüdroklorotiasiidiga, on antihüpertensiivne toime aditiivne. Kandesartaantsileksetiili koosmanustamisel amlodipiini või felodipiiniga on täheldatud suurenenud kõrgvererõhuvastast toimet.

Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi blokeerivate ravimite toime mustanahalistel on vähem väljendunud kui valgetel (kuna nende reniinitase on madal). Kandesartaani puhul on olukord samasugune. Avatud uuringus 5156 diastoolse hüpertensiooniga patsiendil täheldati mustanahalistel patsientidel kandesartaanraviga oluliselt väiksemat vererõhu langust kui valgetel (vastavalt 14,4/10,3 mmHg ja 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartaan suurendab renaalset verevoolu. Glomerulaarfiltratsiooni kiirust ravim kas ei mõjuta või suurendab seda, kusjuures neeru vaskulaarne resistentsus ja filtratsioonifraktsioon vähenevad. Kolmekuulises kliinilises uuringus hüpertensiivsetel ja mikroalbuminuuriaga II tüüpi diabeetikutel vähendas kandesartaanravi valgu eritumist uriiniga (albumiini/kreatiniini suhet keskmiselt 30% võrra, 95% CI 15...42%). Praegu ei ole andmeid kandesartaani toimest diabeetilise nefropaatia progresseerumisele.

Randomiseeritud kliinilises uuringus kerge kuni keskmise raskusega 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 ja uuriti kardiovaskulaarset haigestumust ja suremust (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*). Kandesartaantsileksetiil või platseebo lisati tavapärasele antihüpertensiivsele ravimile. Vererõhu väärtused langesid algtasemelt 166/90 tasemele 145/89 mmHg kandesartaani grupis ja algtasemelt 167/90 tasemeni 149/82 mmHg kontrollgrupis. Rühmade vahel puudus statistiline erinevus esmase lõpptulemuse, raskete kardiovaskulaarsete juhtumite (kardiovaskulaarne suremus, mittefataalsed insuldid ja mittefataalsed müokardiinfarkt) osas. 1000 patsiendi kohta oli kandesartaani grupis 26,7 juhtumit ning kontrollgrupis 30,0 juhtumit (suhteline risk 0,89, 95% CI 0,75 kuni 1,06; $p=0,19$).

Laste hüpertensioon

Kandesartaani antihüpertensiivset toimet hinnati 1...6 ja 6...17-aastastel hüpertensiooniga lastel kahes randomiseeritud, topeltpimedas, mitmekeskuselises, 4-nädalases annuste vahemiku uuringus.

1...6-aastastest lastest randomiseeriti 93 last, kellest 74% olid neeruhaigusega, saama suukaudselt kandesartaantsileksetiili suspensiooni annustes 0,05, 0,20 või 0,40 mg/kg üks kord ööpäevas. Esmane analüüsimeetod oli kalle süstoolse vererõhku (*systolic blood pressure*, SBP) muutuses funktsionaalses annuses. SBP ja diastoolne vererõhk (*diastolic blood pressure*, DBP) vähenesid kandesartaantsileksetiili kõigi kolme kasutatud annuse korral algväärtuselt 6,0/5,2 kuni 12,0/11,1 mmHg. Kuid kuna platseebogrupp puudus, jäi vererõhulanguse tõeline suurusjärk siiski teadmata, mis muudab kasu-riski suhte kokkuvõtte tegemise selles vanusegrupis raskeks.

6...17-aastaste grupis randomiseeriti 240 patsienti saama kas platseebot või väikeses, keskmises või suures annuses kandesartaani suhtes 1: 2: 2: 2. Alla 50 mg kaaluvatele lastele olid kandesartaani annused 2, 8 või 16 mg üks kord ööpäevas. Lastele kehakaaluga üle 50 kg olid kandesartaani annused 4, 16 või 32 mg üks kord ööpäevas. Koondannuses langetas kandesartaan SiSBP 10,2 mmHg ($P <$

0,0001) võrra ja SiDBP (P=0,0029) 6,6 mmHg võrra võrreldes algväärtusega. Platseebogrupis olid langused vastavalt 3,7 mmHg SiSBP (p=0,0074) ja 1,80 mmHg SiDBP (p=0,0992) võrreldes algväärtusega. Hoolimata kõrgest platseebotoimest olid kõik kandesartaani annused (ja kõik koondannused) platseebost oluliselt parema toimega. Maksimaalne vererõhku langetav toime lastel kehakaaluga alla ja üle 50 kg saavutati annustega vastavalt 8 mg ja 16 mg ja toime jäi sellel tasemel püsima.

Uuringus osalenutest oli 47% mustanahalised patsiendid ja 29% tütarlapsed, keskmine vanus koos standardveaga oli 12,9 +/- 2,6 aastat. 6...17-aastaste laste hulgas oli mustanahalistel lastel kalduvus saavutada nõrgem vererõhku langetav toime kui mittemustanahalistel lastel.

Südamepuudulikkus

Ravi kandesartaantsileksetiiliga langetab suremust, vähendab südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiste arvu ning parandab vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni langusega patsientidel haigusest tingitud sümptomeid, nagu näitasid *Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity* (CHARM) uuringu tulemused.

See platseebokontrolliga topeltpime uuringuprogramm NYHA II...IV klassi kroonilise südamepuudulikkusega (*chronic heart failure, CHF*) patsientidel koosnes kolmest eraldiseisvast uuringust: CHARM-Alternative (n=2028) patsientidel, kelle LVEF ≤ 40%, kes ei saanud kaasuvat ravi AKE inhibiitoriga selle ravi talumatuse tõttu (peamiselt kõha esinemise tõttu, 72%), CHARM-Added (n=2548) patsientidel, kelle LVEF ≤ 40% ning kes said kaasuvat ravi AKE inhibiitoriga, CHARM-Preserved (n=3023) patsientidel, kelle LVEF > 40%. Patsiendid optimaalsete näitajatega südamepuudulikkuse raviks randomiseeriti platseebo- või kandesartaantsileksetiili gruppi (annuse tiitrimine alates 4 mg või 8 mg üks kord ööpäevas kuni 32 mg üks kord ööpäevas või kuni kõrgeima talutud annuseni, keskmine annus 24 mg) ning raviti keskmiselt 37,7 kuud. Pärast 6-kuulist ravi kasutasid 89% patsientidest kandesartaantsileksetiili ja neist 63% 32 mg annust.

CHARM-Alternative uuringus oli kardiovaskulaarse suremuse või esmase südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiste koond-tulemusnäitaja märkimisväärselt vähenenud kandesartaani grupis võrreldes platseebogrupiga (riski suhe (HR) 0,77, 95% usaldusvahemik (CI) 0,67...0,89 p < 0,001). Selle alusel on suhteline riski langus 23%. 33% (95 % CI: 30,1...36,0) kandesartaani patsientidest ja 40% (95% CI: 37,0...43,1) platseebo patsientidest kogesid seda tulemusnäitajat, absoluutne erinevus 7,0% (95% CI: 11,2...2,8). Uuringu käigus tuli ravida 14 patsienti, vältimaks ühe patsiendi surma kardiovaskulaarse ataki tõttu või hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu. Üldsuremuse või esmase südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste koond-tulemusnäitaja oli samuti märkimisväärselt langenud kandesartaani grupis (HR 0,80, 95% CI 0,70...0,92 p=0,001). 36,6% (95% CI: 33,7...39,7) kandesartaani patsientidest ja 42,7% (95% CI: 39,6...45,8) platseebo patsientidest kogesid seda tulemusnäitajat, absoluutne erinevus 6,0% (95% CI: 10,3...1,8). Koond-tulemusnäitajas komponendina kajastunud nii suremus kui haigestumus (südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine) toetasid kandesartaani soodsat toimet. Kandesartaantsileksetiiliga ravi tulemusena paranes NYHA klass (p = 0,008).

CHARM-Added uuringus oli kardiovaskulaarse suremuse või esmase südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiste koond-tulemusnäitaja märkimisväärselt vähenenud kandesartaani grupis võrreldes platseebogrupiga (riski suhe (HR) 0,85, 95% CI 0,75...0,96 p=0,011). Selle alusel on suhteline riski langus 15%. 37,9% (95% CI: 35,2...40,6) kandesartaani patsientidest ja 42,3% (95% CI: 39,6...45,1) platseebo patsientidest kogesid seda tulemusnäitajat, absoluutne erinevus 4,4% (95% CI: 8,2...0,6). 23 patsienti vajasis uuringu käigus ravi, vältimaks patsiendi surma kardiovaskulaarse ataki tõttu või hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu. Üldsuremuse või esmase südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste koond-tulemusnäitaja oli samuti märkimisväärselt langenud kandesartaani grupis (HR 0,87, 95% CI: 0,78...0,98 p=0,021). 42,2% (95% CI: 39,5...45,0) kandesartaani patsientidest ja 46,1% (95% CI: 43,4...48,9) platseebo patsientidest kogesid seda tulemusnäitajat, absoluutne erinevus 3,9% (95% CI: 7,8...0,1). Koond-tulemusnäitajas komponendina kajastunud nii suremus kui haigestumus (südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine) toetasid kandesartaani soodsat toimet. Kandesartaantsileksetiiliga ravi tulemusena paranes NYHA klass (p=0,020).

CHARM-Preserved uuringus kardiovaskulaarse suremuse või esmase südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiste koond-tulemusnäitaja statistiliselt märkimisväärset vähenemist ei täheldatud (HR 0,89, 95% CI 0,77...1,03 p=0,118).

Igat CHARM-uuringut eraldi hinnates ei olnud üldsuremuse langus statistiliselt oluline. Siiski hinnati üldsuremust ka kogu populatsioonis, CHARM-Alternative ja CHARM-Added uuringutes kokku (HR 0,88, 95% CI 0,79...0,98, p=0,018) ning kõigis kolmes uuringus kokku (HR 0,91, 95% CI 0,83...1,00 p=0,055).

Kandesartaani soodsad toimed ei sõltu vanusest, soost ega kaasuvast ravist. Ravi kandesartaaniga oli efektiivne ka patsientidel, kes samaaegselt manustasid nii beetablokaatoreid ja AKE inhibiitoreid ning soodne toime saavutati sõltumata sellest, kas patsiendid kasutasid AKE inhibiitoreid ravijuhistes määratletud sihtannuses või mitte.

Südamepuudulikkusega ning vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni langusega (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon LVEF \leq 40%) patsientidel vähendab kandesartaan süsteemset vaskulaarset resistentsust ning rõhku kopsukapillaarides, suurendab reniini aktiivsust plasmas ja angiotensiin II kontsentratsiooni ning langetab aldosterooni taset.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Suu kaudu manustamise järgselt muutub kandesartaantsileksetiil aktiivseks ravimiks kandesartaaniks. Pärast kandesartaantsileksetiili lahuse suukaudset manustamist on kandesartaani absoluutne biosaadavus ligikaudu 40%. Tabletina manustatud ravimi sama annuse suhteline biosaadavus on ligikaudu 34% ning see muutub väga vähe. Seega on manustatud tableti absoluutne biosaadavus ligikaudu 14%. C_{max} (keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon) saabub 3...4 tundi pärast tableti manustamist. Kandesartaani plasmakontsentratsioon suureneb lineaarselt koos annuse suurendamisega raviannustes. Ei ole täheldatud soost tingitud erinevusi kandesartaani farmakokineetikas. Toit ei mõjuta oluliselt kandesartaani seerumi kontsentratsioonikõvera (AUC) alust piirkonda.

Kandesartaan seondub tugevalt plasmavalkudega (üle 99%). Kandesartaani jaotusruumala on 0,1 l/kg. Toit ei mõjuta kandesartaani biosaadavust.

Biotransformatsioon ja eritumine

Kandesartaan eritub põhiliselt muutumatul kujul uriini ja sapiga ning ainult vähesel määral metaboliseerub maksas (CYP2C9). Koostoimete uuringutel ei ole ravimil leitud toimet CYP2C9'le ja CYP3A4'le. *In vitro* andmetele põhinedes ei ole *in vivo* oodata koosmõju ravimitega, mille metabolism sõltub tsütokroom P450 isoensüümidest CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4. Kandesartaani lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 9 tundi. Kandesartaan ei kumuleeru korduva annustamise tagajärjel.

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

Farmakokineetika patsientide erigruppidel

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

Kerge kuni keskmise neerufunktsiooni häirega patsientidel suurenesid kandesartaani C_{max} ja AUC korduvate annuste manustamisel vastavalt ligikaudu 50% ja 70% võrra, kuid lõplik $t_{1/2}$ võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega ei muutunud. Samad muutused raske neerufunktsiooni häirega haigetel olid vastavalt 50% ja 110%. Raske neerufunktsiooni häirega haigetel kandesartaani lõplik $t_{1/2}$ ligikaudu kahekordistus. Hemodialüüsi saavate patsientide AUC sarnanes raske neerufunktsiooni häirega haigete omale.

Kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidega läbiviidud kahes uuringus suurenes kandesartaani keskmine AUC ühes uuringus ligikaudu 20% ja teises uuringus 80% (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega patsientidega kogemus puudub.

Lapsed

Kandesartaani farmakokineetilisi omadusi hinnati kahes üksikannusega farmakokineetika uuringus 1...6-aastastel ja 6...17-aastastel hüpertensiivsetel lastel.

1...6-aastaste laste hulgas said 10 last, kes kaalusid 10 kuni <25 kg ühekordses suukaudse suspensiooni annuse 0,2 mg/kg. Vanusest või kehakaalust sõltuvat korrelatsiooni C_{max} ja AUC vahel ei täheldatud.

Kliirensi kohta ei ole andmeid kogutud, seetõttu on kliirensi ja kehakaalu/vanuse vaheline võimalik korrelatsioon selles vanusegrupis teadmata.

6...17-aastaste laste hulgas said 22 last ühekordse annusena ühe 16 mg tableti. Vanuse ja C_{max} ning AUC vahelist korrelatsiooni ei täheldatud. Kuid kehakaal tundub oluliselt korreleeruvat C_{max} ($p=0,012$) ja AUC ($p=0,11$) väärtustega. Kliirensi kohta ei ole andmeid kogutud, seetõttu on kliirensi ja kehakaalu/vanuse vaheline võimalik korrelatsioon selles vanusegrupis teadmata.

Samade annuste manustamisel on > 6-aastastel lastel ekspositsioon täiskasvanutega sarnane.

Alla 1-aastastel lastel ei ole kandesartaantsileksetiili farmakokineetikat uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole täheldatud süsteemset või sihtorganite toksilist kahjustust. Prekliinilistes ohutusuuringutes avaldasid kandesartaani suured annused toimet hiirte, rottide, koerte ja ahvide neerudele ning erütrotsüütidega seotud parameetritele. Kandesartaan põhjustas erütrotsüütide parameetrite vähenemist (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit). Toime neerule (interstitsiaalne nefriit, neerutorukeste distensioon ja basofiilsus; plasma kusiaine ja kreatiniinisaldus tõus) võib olla teisene ning põhjustatud kandesartaani vererõhku langetavast toimest, mis põhjustas neerude perfusiooni häire. Kandesartaan võib lisaks põhjustada ka jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat. Need muutused on tõenäoliselt põhjustatud kandesartaani farmakoloogilisest toimest. Inimestel kasutatavates raviannustes ei ole jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasia/hüpertroofia olulised.

Raseduse hilises järgus on täheldatud lootetoksilisust (vt lõik 4.6).

In vivo ja *in vitro* mutageensuse uuringutes on leitud, et kandesartaanil ei ole kliinilise kasutamise tingimustes mutageenseid ega klastogeenseid toimeid.

Puuduvad tõendid kartsinogeensuse kohta.

Prekliinilistes uuringutes normotensiivsete vastsündinud ja juveniilsete rottidega põhjustas kandesartaan keha- ja südamekaalu langust. Nagu täiskavanud loomadelgi, peetakse neid toimeid kandesartaani farmakoloogilise toime tulemuseks. Kõige väiksema annuse korral – 10 mg/kg, oli kandesartaani ekspositsioon 12...78 korda kõrgem sellest tasemest, mida täheldati 1...6-aastastel aastastel, kes said annuseks 0,2 mg/kg, ja 7...54 korda kõrgem 6...17 aastatel lastel, kes said kandesartaantsileksetiili annuses 16 mg. Kuna nendes uuringutes ei täheldatud annuse efekti, on ohutuspiirid südame kaalu toimele ja selle leiu kliiniline tähtsus teadmata .

Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteem mängib olulist rolli neerude emakasiseses arengus. On näidatud, et reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi blokeerimine tekitab väga noortel hiirtel neerude arengu häireid. Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi otseselt mõjutavate ainete manustamine võib mõjutada neerude normaalset arengut. Seetõttu ei tohi alla 1-aastased lapsed kandesartaani saada (vt lõik 4.3).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Hüdrosüpropüütselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat
Trietüültsitraat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC-PVDC/Al blister.
Pakendi suurused: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.,
Reykjavíkurvegi 76-78,
220 Hafnarfjörður,
Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

16 mg: 735711

32 mg: 736211

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISEMÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.03.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.03.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

august 2018