

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Candesartan HCT Actavis, 16 mg/12,5 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Candesartan HCT Actavis 16 mg/12,5 mg tablett sisaldab 16 mg kandesartaantsileksetiili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Candesartanum, hydrochlorothiazidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 109,3 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Candesartan HCT Actavis 16 mg/12,5 mg tabletid on valged, ümmargused, kaksikkumerad tabletid, millel on ühel poolel poolitusjoon ja sissepressitud kirje „CH16“.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## 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

Candesartan HCT Actavis'e soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas.

Soovitatav on annust tiitrida üksikute toimeainete (kandesartaantsileksetiil ja hüdroklorotiasiid) kaupa. Kliinilise vajaduse korral võib kaaluda otsest üleminekut monoterapialt ravile Candesartan HCT Actavis'ega. Eelneva monoterapia korral hüdroklorotiasiidiga on soovitatav kandesartaantsileksetiili annust tiitrida. Candesartan HCT Actavis't võib kasutada patsientidel, kelle vererõhk ei ole optimaalselt kontrollitav kandesartaantsileksetiili või hüdroklorotiasiidi monoterapiaga või Candesartan HCT Actavis'e väiksemate tugevustega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Enamus antihüpertensiivsest toimest saavutatakse tavaliselt ravi esimese 4 nädala jooksul.

Patsientide erigrupid

*Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

*Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega patsiendid*

Hüpotensiooni riskiga patsientidel, näiteks võimaliku vedelikumahu vähenemisega patsientidel, on soovitatav kandesartaantsileksetiili annust tiitrida (nendel patsientidel võiks kaaluda kandesartaantsileksetiili 4 mg algannust).

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Selles patsientide populatsioonis eelistatakse lingudiureetikume tiasiididele. Kerge kuni keskmise neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kehapinnast (BSA)) on soovitatav enne ravi alustamist Candesartan HCT Actavis'ega kandesartaantsileksetiili annust tiitrida (kandesartaantsileksetiili soovituslik algannus nendel patsientidel on 4 mg).

Candesartan HCT Actavis on vastunäidustatud raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA) (vt lõik 4.3).

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel on soovitatav enne ravi alustamist Candesartan HCT Actavis'ega kandesartaantsileksetiili annust tiitrida (kandesartaantsileksetiili soovituslik algannus nendel patsientidel on 4 mg).

Raske maksakahjustuse ja/või kolestaasiga haigetel on Candesartan HCT Actavis vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *Lapsed*

Candesartan HCT Actavis'e ohutus ja efektiivsus lastel vanuses sünnist kuni 18 eluaastani ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Candesartan HCT Actavis't võib võtta toidukordadest sõltumata.

Toit ei mõjuta kandesartaani biosaadavust.

Hüdroklorotiasiidi ja toidu vahel ei ole kliiniliselt olulist koostoimet.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete 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 m<sup>2</sup> BSA).
- Raske maksakahjustus ja/või kolestaas.
- Refraktaarne hüpokaleemia ja hüperkaltseemia.
- Podagra.
- Candesartan HCT Actavis'e samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### *Neerukahjustus/neerusiirdamine*

Nendel patsientidel eelistatakse lingudiureetikume tiasiididele. Candesartan HCT Actavis'e manustamisel neerufunktsiooni häirega patsientidele on soovitatav regulaarselt jälgida kaaliumi, kreatiniini ja urea taset.

Candesartan HCT Actavis'e manustamise kohta hiljutise neerusiirdamisega haigetele puudub kogemus.

#### *Neeruarteri stenoos*

Reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi toimivad ravimid, sh angiotensiin II retseptorite antagonistid (AIIRA-d), võivad suurendada vere urea ja seerumi kreatiniini sisaldust bilateraalse neeruarteri stenoosi või ainsa neeru arteri stenoosiga haigetel.

#### *Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemine*

Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemise ja/või naatriumitaseme langusega haigetel võib sarnaselt teiste reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi toimivate ravimitega tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Seetõttu ei soovitata Candesartan HCT Actavis' e tablette kasutada enne nende seisundite korrigeerimist.

#### *Anesteesia ja operatsioonid*

Patsientidel, keda ravitakse angiotensiin II retseptorite antagonistidega, võib anesteesia ja kirurgiliste manipulatsioonide ajal tekkida reniini-angiotensiini süsteemi blokaadi tõttu hüpotensioon. Väga harva võib hüpotensioon olla nii raske, et õigustatud on intravenoosete vedelike ja/või vasopressorite manustamine.

#### *Maksakahjustus*

Häirunud maksafunktsiooni või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleb tiasiiddiureetikume ettevaatusega kasutada, kuna ka väiksemad muutused vedeliku või elektrolüütide tasakaalus võivad soodustada maksakooma teket. Puuduvad kliinilised kogemused Candesartan HCT Actavis' e tablettide kasutamisest maksakahjustusega patsientidel.

#### *Aordi- ja mitraalklapi stenoos (obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia)*

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega tuleb hemodünaamiliselt oluliste 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-aldosterooni süsteemi inhibeerimise kaudu. Seetõttu ei ole Candesartan HCT Actavis' e tablettide kasutamine selles rühmas soovitatav.

#### *Elektrolüütide tasakaalu häired*

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

Tiasiiddiureetikumid võivad langetada kaltsiumi eritumist uriiniga ning see võib põhjustada ajutist ja kergest kaltsiumi kontsentratsiooni suurenemist seerumis. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla peidetud hüperparatüreoidismi tunnuseks. Enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist 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 tõusnud maksatsirroosiga patsientidel, patsientidel, kelle diureesi forsseeritakse, elektrolüütide puuduliku suukaudse manustamise korral ning samaaegsel kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) ravil olevatel patsientidel.

Ravi kandesartaantsileksetiiliga võib tekkida hüperkaleemiat, eriti südamepuudulikkuse ja/või neerufunktsiooni häire korral. Candesartan HCT Actavis' e manustamine koos kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide või soolaasendajatega või teiste seerumi kaaliumitaset tõsta võivate ravimitega (nt hepariinnaatrium) võib põhjustada seerumi kaaliumisisalduse tõusu. Vastavalt vajadusele tuleb kaaliumi taset seerumis jälgida.

On näidatud, et tiasiidid suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mis võib põhjustada hüpomagneseemiat.

#### *Metaboolsed ja endokriinsed toimed*

Ravi tiasiiddiureetikumiga võib vähendada glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada antidiabeetiliste ravimite, sh insuliini annuse korrigeerimine. Tiasiidravi ajal võib latentne suhkurtõbi manifesteeruda. Tiasiiddiureetikumraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu. Siiski täheldati Candesartan HCT Actavis'es sisalduvate annuste puhul ainult minimaalseid toimeid. Tiasiiddiureetikumid tõstavad seerumi kusi-happe kontsentratsiooni, mis võib tundlikel patsientidel põhjustada podagra avaldumist.

#### *Valgustundlikkus*

Tiasiiddiureetikumide kasutamise ajal on täheldatud valgustundlikkust (vt lõik 4.8). Valgustundlikkuse reaktsiooni ilmnemisel on soovitatav ravi katkestada. Kui ravi taas alustamine on vältimatu, on soovitatav katta päikesele või kunstlikule UV-kiirgusele eksponeeritud nahapinda.

#### *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 jaoks kindlaks määratud ohutusprofiil. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-dega kohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### *Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (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 järelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

#### *Üldine*

Patsientidel, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad valdavalt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkusega või kaasneva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga haiged), on seda süsteemi mõjutavate ravimite, sh angiotensiin II retseptorite antagonistide kasutamise korral täheldatud ägedat hüpotensiooni, asoteemiat, oliguuriat või harva ägedat neerupuudulikkust. Sarnaselt kõikide antihüpertensiivsete ravimitega, võib ülemäärane vererõhu langus kutsuda esile südame isheemiatõvega või aterosklerootilise tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel südamelihase infarkti või ajuinsuldi. Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidile võivad tekkida patsientidel, kellel anamneesis esineb allergia või bronhiaalastma või mitte, kuid tõenäolisemalt sellise anamneesiga patsientidel. Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on teatatud süsteemse erütematoosse luupuse juhtude ägenemisest või aktiveerumisest.

Candesartan HCT Actavis' e antihüpertensiivset toimet võib soodustada teiste antihüpertensiivsete ravimite kasutamine.

#### *Mitte-melanoomne nahavähk*

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati kumulatiivsest hüdroklorotiasiidi annusest sõltuv mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovitama neil regulaarselt kontrollida nahka uute nahamuutuste suhtes ja kõikidest kahtlastest nahamuutustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsientidele soovitama võimalikke ennetusmeetmeid, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kasutama kokkupuute korral asjakohaseid kaitsevahendeid. Kahtlaseid nahakahjustusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientidel, kellel on varem esinenud mitte-melanoomne nahavähk, peab hüdroklorotiasiidravi jätkamist hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

Candesartan HCT Actavis' e tabletid sisaldavad abiainena laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusesega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes farmakokineetilistes uuringutes on hinnatud koostoimeid muuhulgas varfariini, digoksiini, suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste ravimite (nt etüüülöstradiol/levonorgestrel), glibenklamiidi ja nifedipiiniga. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole neis uuringutes leitud.

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

Candesartan HCT Actavis' e ja kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide või soolaasendajatega või teiste seerumi kaaliumitaset tõsta võivate ravimitega (nt hepariinnaatrium) samaaegsel kasutamisel võib tekkida hüperkaleemia. Vastavalt vajadusele tuleb kaaliumi taset seerumis jälgida (vt lõik 4.4).

Diureetikumide poolt põhjustatud hüpokaleemia ja hüpomagneseemia suurendavad digitaalsete glükosiidide ja antiarütmikumide võimalikku kardiotoksilist toimet. Seerumi kaaliumisisaldust tuleb regulaarselt jälgida Candesartan HCT Actavis' e koosmanustamisel nende preparaatidega ning järgmiste preparaatidega, mis võivad esile kutsuda *torsade de pointes* ' teket:

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

Liitiumi koosmanustamisel AKE inhibiitorite või hüdroklorotiasiidiga on tuvastatud seerumi liitiumi kontsentratsiooni pöörduvat suurenemist ja toksilisust. Sarnane toime võib väljenduda ka angiotensiin II retseptorite antagonistide kasutamisel. Kandesartaani ja hüdroklorotiasiidi koosmanustamine liitiumiga ei ole soovitatav. Kui see kombinatsioon osutub hädavajalikuks, on soovitatav seerumi liitiumisisaldust hoolikalt jälgida.

Angiotensiin II retseptori antagonistide ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhappe (>3 g/päevas) ja mitteselektiivsed MSPVA-d) samaaegsel manustamisel võib ilmneda vererõhku langetava toime nõrgenemine.

Sarnaselt AKE inhibiitoritele, võib angiotensiin II retseptori antagonistide ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete samaaegne kasutamine viia neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemisele, sealhulgas võimalik äge neerupuudulikkus, samuti tõsta kaaliumi taset seerumis, eriti eelnevalt langenud neerufunktsiooniga patsientidel. Nende ravimite omavahelisel kombineerimisel tuleb olla ettevaatlik, eriti eakate patsientide korral. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ning kombineeritud ravi alustamisel ning perioodiliselt ravi jooksul on vajalik jälgida neerufunktsiooni. MSPVA-d vähendavad hüdroklorotiasiidi diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (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 monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kolestipool või kolestüramiin vähendavad hüdroklorotiasiidi imendumist.

Hüdroklorotiasiid võib tugevdada mitte-depolariseerivate lihasrelaksantide (nt tubokurariin) toimet.

Tiasiiddiureetikumid vähendavad kaltsiumi eritumist ning võivad seeläbi suurendada seerumi kaltsiumisisaldust. Kaltsiumipreparaatide või D-vitamiini manustamise vajaduse tekkides tuleb jälgida seerumi kaltsiumitaset ning vastavalt annust korrigeerida.

Tiasiidid võivad suurendada diasoksiidi ja beetablokaatorite hüperglükeemilist toimet.

Antikolinergilised ained (nt atropiin, biperidiin) võivad suurendada tiasiid-tüüpi diureetikumide biosaadavust seedeelundkonna motoorika ja tühjenemise aeglustamise kaudu.

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkeohtu.

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

Koosmanustamine alkoholi, barbituraatide või anesteetikumidega võib süvendada posturaalset hüpotensiooni.

Ravi tiasiiddiureetikumidega võib mõjutada glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada antidiabeetiliste ravimite, sh insuliini annuse korrigeerimine. Metformiini tuleb kasutada ettevaatusega laktatsidoosi riski tõttu, mis võib tekkida hüdroklorotiasiidiga seotud funktsionaalsest neerupuudulikkusest.

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

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

Tsüklosporiini samaaegne kasutamine võib suurendada hüperurikeemia ning podagra tüüpi tüsistuste tekkeriski.

Baklofeeni, amifostiini, tritsükliliste antidepressantide või neuroleptikumide samaaegne ravi võib süvendada antihüpertensiivset toimet ning põhjustada hüpotensiooni.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

*Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA-d):*

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 AIIRA-dega 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 ohutusalane 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, oligohüdrannion, kolju luustumise peetus) ja vastsündinu toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA-d 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).

#### *Hüdroklorotiasiid:*

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta raseduse, eriti esimese trimestri, ajal ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Arvestades hüdroklorotiasiidi farmakoloogilist toimemehhanismi, võib selle kasutamine teise ja kolmanda trimestri ajal halvendada fetoplatsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedustursete, rasedusaegse hüpertensiooni või preeklampsia korral, kuna on risk plasmamahu vähenemisele ning platsentaarsele hüpoperfusioonile, ilma soodsa mõjuta haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedatel naistel essentsiaalse hüpertensiooni raviks, välja arvatud harvadel juhtudel, kus teised ravimeetodid on välistatud.

#### Imetamine

#### *Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA-d):*

Kandesartaani ei soovitata kasutada imetamise ajal, kuna sellekohane teave puudub. Eelistada tuleb alternatiivseid ravimeid, millel on olemas teadaolev ohutusprofiil kasutamiseks imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

#### *Hüdroklorotiasiid:*

Hüdroklorotiasiidi eritub rinnapiima väikestes kogustes. Tiasiidid põhjustavad suurtes annustes tugevat diureesi ning võivad pärssida rinnapiima tootmist. Hüdroklorotiasiidi kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui hüdroklorotiasiidi kasutatakse rinnaga toitmise ajal, tuleb annused hoida võimalikult väiksena.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Uuringuid toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud.

Liiklusvahendeid juhtides või masinaid käsitsedes tuleb arvesse võtta asjaolu, et ravi ajal Candesartan HCT Actavis'ega võib aeg-ajalt esineda pearinglust või väsimust.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kontrollitud kliinilistes uuringutes olid kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed kerged ja mööduvad. Kõrvaltoimed olid ravi katkestamise põhjuseks kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi (2,3...3,3%) ja platseebo rühmas (2,7...4,3%) sarnase sagedusega.

Kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi kliinilistes uuringutes olid kõrvaltoimed sarnased nendega, millest teatati eelnevalt kandesartaantsileksetiili ja/või hüdroklorotiasiidi puhul.

Allolevas tabelis on toodud kandesartaantsileksetiili kõrvaltoimed, mis on esinenud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Hüpertensiivsetel patsientidel läbiviidud kliiniliste uuringute andmete summeerimisel määratleti kandesartaantsileksetiili kõrvaltoimetena need, mille esinemissagedus oli vähemalt 1% kõrgem, võrreldes platseeborühmaga.

Selles lõigus toodud tabelites esitatud kõrvaltoimete esinemissagedus on 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  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
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	Diarröa
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Maksaensüümide aktiivsuse tõus, maksafunktsiooni häired või hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga harv	Angioödeem, lööve, nõgestõbi, sügelus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga harv	Seljavalu, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Neerukahjustus, k.a neerupuudulikkus tundlikel patsientidel (vt lõik 4.4)

Allolevas tabelis on toodud hüdroklorotiasiidi monoterapiaga seotud kõrvaltoimed, mis avalduvad tavaliselt 25 mg või suuremate annustega.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	Teadmata	Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)
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 (k.a. hüponatreemia ja hüpokaleemia)
Psühhiaatrilised häired	Harv	Unehäired, depressioon, rahutus
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus, vertiigo
	Harv	Paresteesia
Silma kahjustused	Harv	Mööduv nägemise ähmastumine
	Teadmata	Äge müopia, äge suletud nurga glaukoom
Südame häired	Harv	Arütmiaid
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Posturaalne hüpotensioon
	Harv	Nekrotiseeruv angiit (vaskuliit, kutaanne vaskuliit)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Respiratoorne distress (k.a pneumoniit ja kopsuturse)
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Anoreksia, söögiisu kadumine, maolimaskesta ärritus, kõhulahtisus, kõhukinnisus
	Harv	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Harv	Ikterus (intrahepaatiline kolestaatiline kollatõbi)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve, urtikaaria, valgustundlikkusreaktsioon
	Harv	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, erütematoosse luupuse sarnased kutaansed reaktsioonid, erütematoosse luupuse nahavormi ägenemine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Harv	Lihasspasmid
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 taseme tõus
	Harv	Uurea ja kreatiniini taseme tõus seerumis

#### *Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### *Sümptomid*

Farmakoloogilistele omadustele põhinedes on kandesartaantsileksetiili üleannustamise peamiseks tunnuseks tõenäoliselt sümptomaatiline hüpotensioon ja pearinglus. Teadaolevatel individuaalsetel üleannustamise juhtudel (kuni 672 mg kandesartaantsileksetiili) taastus patsiendi seisund vahejuhtumiteta.

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

### *Ravi*

Candesartan HTC Actavis üleannustamise ravi kohta spetsiifilised andmed puuduvad. Siiski soovitatakse üleannustamise korral rakendada järgmisi meetmeid.

Vajadusel esile kutsuda oksendamine või teha maoloputus. Sümptomaatilise hüpotensiooni korral rakendada sümptomaatilist ravi ning jälgida elutähtsaid funktsioone. Patsient panna lamama, jalad pea tasapinnast kõrgemal. Kui sellest ei piisa, tuleb isotoonilise naatriumkloriidilahuse infusiooni abil plasmamahtu suurendada. Kontrollida ning vajadusel korrigeerida seerumi elektrolüütide taset 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

Angiotensiin II on reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi 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 (AT<sub>1</sub>) retseptorite vahendusel.

Kandesartaantsileksetiil on eelravim, mis muutub seedeelundkonnas imendumise käigus estri hüdrolüüsi teel kiiresti aktiivseks ühendiks, kandesartaaniks. Kandesartaan on AT<sub>1</sub>-retseptorite suhtes

selektiivne angiotensiin II retseptorite antagonist, mis seondub retseptoriga tugevalt ning dissotsieerub nõrgalt. Tal puudub agonistlik toime.

Kandesartaan ei mõjuta AKE ega teisi ensüümsüsteeme, mida tavaliselt seostatakse AKE inhibiitorite kasutamisega. Kuna puudub toime kiniinide lagundamisele või teiste ainete, nt substants P, ainevahetusele, ei ole angiotensiin II retseptorite antagonistide seostamine kõhaga tõenäoline. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus võrreldi kandesartaantsileksetiili ja AKE inhibiitoreid, oli kõha esinemissagedus madalam kandesartaantsileksetiili saanud patsientide seas. Kandesartaan ei seonu ega blokeeri teisi kardiovaskulaarsüsteemi regulatsioonis olulisi hormoonretseptoreid ega ionokanaleid. Antagonism AT<sub>1</sub>-retseptorile väljendub annusest sõltuva plasma reniini, angiotensiin I ja angiotensiin II sisalduse tõusu ning plasma aldosterooni kontsentratsiooni langusena.

Randomiseeritud kliinilises uuringus (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*) 4937 eaka kerge kuni keskmise raskusega hüpertensiooniga patsiendiga (vanus 70...89 aastat, 21% ≥ 80 aastased) hinnati kandesartaantsileksetiili 8...16 mg (keskmine annus 12 mg) üks kord ööpäevas mõju kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele keskmiselt 3,7 aasta jooksul. Patsiendid said raviks kandesartaani või platseebot ning vajadusel teisi antihüpertensiivseid preparaate. Kandesartaanrühmas langes vererõhk tasemelt 166/90 mmHg tasemele 145/80 mmHg ning kontrollrühmas tasemelt 167/90 mmHg tasemele 149/82 mmHg. Esmases tulemusnäitajas, tõsise kardiovaskulaarse sündmuse (kardiovaskulaarne suremus, mittefataalne insult ja mittefataalne müokardiinfarkt) sageduses ei leitud statistiliselt olulist erinevust. Kandesartaanrühmas ilmnes 26,7 sündmust 1000 patsientaasta kohta võrreldes 30 sündmusega 1000 patsientaasta kohta kontrollrühmas (suhteline risk 0,89, 95% usaldusvahemik 0,75...1,06, p=0,19).

Hüdroklorotiasiid pärsib naatriumi aktiivset tagasiimendumist peamiselt distaalsetes neerutuubulites ning suurendab naatriumi, kloriidi ja vee eritumist. Annusest sõltuvalt suureneb kaaliumi ja magneesiumi eritumine neerude kaudu. Samal ajal suureneb kaltsiumi tagasiimendumine. Hüdroklorotiasiid vähendab plasma ja ekstratsellulaarse vedeliku mahtu ning vähendab südame väljutusmahtu ja vererõhku. Pikaajalise ravi korral aitab perifeerse vastupanu vähenemine vererõhku langetada.

Ulatuslikud kliinilised uuringud on näidanud, et hüdroklorotiasiidi pikaajaline ravi vähendab kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse riski.

Kandesartaani ja hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivsed toimed on aditiivsed.

Kandesartaantsileksetiil/hüdroklorotiasiidi tabletid kutsuvad kõrgeenenud vererõhuga haigetel esile annusest sõltuva ja pikaajalise arteriaalse vererõhu languse ilma reflektorse südame löögisageduse suurenemiseta. Ei ole täheldatud tõsist või ülemäärast esimesele annusele järgnevat hüpotensiooni ega ravi lõpetamisele järgnevat vererõhu tõusu. Pärast kandesartaantsileksetiil/hüdroklorotiasiidi tablettide üksikannuse manustamist algab antihüpertensiivne toime tavaliselt 2 tunni jooksul. Pideva ravi korral saavutatakse enamuse vererõhu langusest 4 nädala vältel ning see püsib pikaajalise ravi vältel. Üks kord ööpäevas manustatud kandesartaantsileksetiil/hüdroklorotiasiidi tablett 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 selgus, et üks kord ööpäevas manustatud kandesartaantsileksetiil/hüdroklorotiasiidi 16/12,5 mg tablett tagab tõhusa ja sujuva vererõhu languse märksa paremini ning suuremal hulgal patsientidel kui kombinatsioonravim, mis sisaldab losartaani 50 mg ja hüdroklorotiasiidi 12,5 mg.

Topeltpimedates randomiseeritud uuringutes tuvastati, et kandesartaantsileksetiil/hüdroklorotiasiid põhjustab ravi käigus vähem kõrvaltoimeid (eriti kõha) kui AKE inhibiitorite ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioonid.

Kahes kliinilises (randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud paralleelsete rühmadega) uuringus, milles osales vastavalt 275 ja 1524 patsienti, andsid kandesartaantsileksetiil/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonid annustes 32/12,5 mg ja 32/25 mg vererõhu languse vastavalt 22/15 mmHg ja 21/14 mmHg võrra ning olid oluliselt efektiivsemad kui toimeained eraldi manustatuna.

Randomiseeritud topeltblindas paralleelsete rühmadega kliinilises uuringus, kus osales 1975 patsienti, kelle vererõhk ei olnud täielikult kontrolli all 32 mg kandesartaantsileksetiili kasutamisel üks kord ööpäevas, andis 12,5 mg või 25 mg hüdroklorotiasiidi lisamine täiendava vererõhu languse. Kandesartaantsileksetiil/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon 32 mg/25 mg oli märgatavalt efektiivsem kui kombinatsioon 32 mg/12,5 mg; üldine keskmine vererõhu langus oli vastavalt 16/10 mmHg ja 13/9 mmHg.

Kandesartaantsileksetiil/hüdroklorotiasiidi toime tugevus ei sõltu east ega soost.

Praeguseks puuduvad andmed kandesartaantsileksetiil/hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta patsientidel, kellel on neeruhaigus/nefroopia, südame vasaku vatsakese funktsiooni langus/südame paispuudulikkus ja müokardiinfarkti järgselt.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and *i*n combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi ACE-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 ACE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. ACE-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 ACE-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.

#### *Mitte-melanoomne nahavähk*

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise 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 kontroll-isikuga. 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-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse kasutatud annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. 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 (~25 000 mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~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 kliiniliselt oluliselt kummagi toimeaine 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 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 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 näiv jaotusruumala on 0,1 l/kg.

### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiid imendub seedetraktist kiiresti. 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. Hüdroklorotiasiidi näiv jaotusruumala on ligikaudu 0,8 l/kg.

## Biotransformatsioon ja eritumine

### *Kandesartaantsileksetiil*

Kandesartaan eritub peamiselt muutumatult uriini ja sapiga ning ainult vähesel määral metaboliseerub maksas (CYP2C9). Koostoimete uuringutes ei ole ravimil leitud toimet CYP2C9'le ja CYP3A4'le. *In vitro* andmetele põhinedes ei ole *in vivo* oodata koostoimet 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 korduva annustamise tagajärjel. Kandesartaani poolväärtusaeg (ligikaudu 9 tundi) ei muutu kandesartaantsileksetiili kombineerimisel hüdroklorotiasiidiga. Kombinatsioonravimi mitmekordne manustamine ei põhjusta monoterapiaga võrreldes kandesartaani kumuleerumist.

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.

### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru ning 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. Kombinatsioonis kandesartaantsileksetiiliga hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg (ligikaudu 8 tundi) ei muutu. Kombinatsioonravimi korduvannuste manustamine ei põhjusta monoterapiaga võrreldes hüdroklorotiasiidi kumuleerumist.

## Farmakokineetika patsientide erigruppidel

### *Kandesartaantsileksetiil*

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 kandesartaantsileksetiil/hüdroklorotiasiidi manustamise järgselt on eakatel ja noortel patsientidel siiski sarnane (vt lõik 4.2).

Kerge kuni keskmise raskusega 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 farmakokineetika 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.

#### *Hüdroklorotiasiid*

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kvalitatiivselt uusi toksilisuse leide kombinatsioonpreparaadil võrreldes üksikute toimeainetega ei ole leitud. Prekliinilistes ohutusalastes uuringutes avaldas kandesartaan kõrgetes annustes toimet hiirte, rottide, koerte ja ahvide neerudele ning punase vereloome parameetritele. Kandesartaan põhjustas punase vereloome parameetrite languse (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit). Kandesartaan avaldas toimet neerudele (nagu regeneratsioon, tuubulite dilatatsioon ja basofiilia, urea ja kreatiini kontsentratsiooni tõus plasmas), mis võis olla sekundaarne renaalset perfusiooni mõjutavale kandesartaani toimele. Hüdroklorotiasiidi lisamine põhjustas kandesartaani nefrotoksilisuse suurenemist. Lisaks indutseeris kandesartaan jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat. Neid muutusi peeti kandesartaani farmakoloogilise toimega seonduvateks, mis ei oma erilist kliinilist tähendust.

Kandesartaanil on täheldatud fetotoksilist toimet raseduse hilises faasis. Hüdroklorotiasiidi lisamine ei mõjutanud oluliselt loote arengut rottidel, hiirtel ega küülikutel läbiviidud uuringutes (vt lõik 4.6).

Nii kandesartaanil kui ka hüdroklorotiasiidil on genotoksiline toime väga suurte kontsentratsioonide/annuste puhul. *In vivo* ja *in vitro* genotoksilisuse uuringute andmed näitavad, et kliinilistes tingimustes ei avalda kandesartaan ja hüdroklorotiasiid tõenäoliselt mutageenseid ega klastogeenseid toimeid.

Puuduvad tõendid selles osas, et kumbki toimeaine oleks kartsinogeenne.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat  
Maisitärklis  
Hüdroksüpropüültselluloos  
Kroskarmelloosnaatrium  
Magneesiumstearaat  
Trietüültsitraat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Tabletipurk:

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 6 kuud.

#### **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.

Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjörður

Island

### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

736011

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.03.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.02.2016

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

November 2018