

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva, 16 mg/12,5 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva, 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 177,60 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

Heleroosa kapslikujuline kaksikkumer tablett, tableti ühel küljel on poolitusjoon ja vasakul pool poolitusjoont on märgistus „C“ ning paremal pool poolitusjoont on märgistus „16“. Tableti teisel küljel on poolitusjoon.

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

Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas.

Soovitatav on annust tiitrida üksikkomponentide kaupa (kandesartaantsileksetiil ja hüdroklorotiasiid). Kliinilise sobivuse korral võib kaaluda vahetut üleminekut monoterapialt Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva tablettidele. Üleminekul hüdroklorotiasiidi monoterapialt on soovitatav tiitrida kandesartaantsileksetiili annust. Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva tablette võib manustada patsientidele, kellel vererõhk ei ole piisavalt langenud kandesartaantsileksetiili või hüdroklorotiasiidi monoterapiaga ega Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva väiksema annusega tablettidega.

Enamus antihüpertensiivsest toimest saavutatakse tavaliselt ravi esimese 4 nädala jooksul (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

## Patsientide erirühmad

### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

### *Intravaskulaarne vedelikumahu vähenemine*

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

### *Neerukahjustus*

Selles patsiendirühmas eelistatakse tiasiididele lingudiureetikume. Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kehapindala (BSA) kohta) on enne Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva tablettidega ravi alustamist soovitatav tiitrida kandesartaantsileksetiili annust (neil patsientidel on kandesartaantsileksetiili soovitatav algannus 4 mg).

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

### *Maksakahjustus*

Kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustuse korral on enne Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva tablettidega ravi alustamist soovitatav tiitrida kandesartaantsileksetiili annust (neil patsientidel on kandesartaantsileksetiili soovitatav algannus 4 mg).

Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva tabletid on vastunäidustatud raske maksakahjustusega ja/või kolestaasiga patsientidel (vt lõik 4.3).

### *Lapsed*

Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva ohutus ja efektiivsus lastel alates sünnist kuni 18-aasta vanuseni ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

## Manustamisviis

Suukaudne.

Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Toit ei mõjuta kandesartaani biosaadavust.

Hüdroklorotiasiidi ja toidu vahel kliiniliselt olulisi koostoimeid ei esine.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete või sulfoonamiidi derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes 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 cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva 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 cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva manustamisel neerufunktsiooni häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt jälgida kaaliumi-, kreatiniini- ja kusihappetaset.

Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva manustamise kohta hiljutise neerutrantsplaatatsiooniga patsientidele puudub kogemus.

#### *Neeruarteri stenoos*

Reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi toimivad ravimid, sh angiotensiin II retseptorite antagonistid (AIIRA-d), võivad suurendada vere urea- ja seerumi kreatiniinisaldust bilateraalse neeruarteri stenoosi või ainsa neeruarteri stenoosiga patsientidel.

#### *Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemine*

Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemise ja/või naatriumitaseme langusega patsientidel võib sarnaselt teiste reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi toimivate ravimitega tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Seetõttu ei soovitata Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva't kasutada enne kui see seisund on korrigeeritud.

#### *Anesteesia ja kirurgia*

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

#### *Maksakahjustus*

Häirunud maksafunktsiooni või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleb tiasiiddiureetikume kasutada ettevaatusega, kuna ka väiksemad vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häired võivad soodustada maksakooma arengut. Puuduvad kliinilised kogemused Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel.

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

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega tuleb hemodünaamiliselt oluliste aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientidega 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 cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva kasutamine selles patsiendirühmas soovitatav.

#### *Elektrolüütide tasakaalu häired*

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

Tiasiiddiureetikumid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning see võib põhjustada kaltsiumi kontsentratsiooni kõikumist ja kergest suurenemist seerumis. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüroidismi tunnuseks. Enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni analüüside teostamist tuleb katkestada ravi tiasiididega.

Hüdroklorotiasiid suurendab annusest sõltuvalt kaaliumi eritumist uriiniga ning see võib põhjustada hüpokaleemiat. Kombinatsioonis kandesartaantsileksetiiliga näib see hüdroklorotiasiidi toime vähem väljenduvat. Hüpokaleemia risk võib tõusta maksatsirroosiga patsientidel, kiire diureesiga patsientidel, elektrolüütide puuduliku suukaudse manustamise korral ning samaaegsel kortikosteroididega või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) ravil olevatel patsientidel.

Ravi kandesartaantsileksetiiliga võib põhjustada hüperkaleemiat, eriti südamepuudulikkuse ja/või neerufunktsiooni häire korral. Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva manustamine koos kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide või soolaasendajatega või teiste seerumi kaaliumitaset tõsta võivate ravimitega (nt hepariinnaatrium) võib põhjustada seerumi kaaliumisisalduse tõusu. Vajadusel tuleb kaaliumitaset seerumis jälgida.

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

#### *Metaboolsed ja endokriinsed toimed*

Ravi tiasiiddiureetikumiga võib vähendada glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutuda antidiabeetiliste ravimite, sh insuliini annuse korrigeerimine. Tiasiidravi ajal võib latentne suhkurtõbi manifesteeruda. Tiasiiddiureetikumraviga on seostatud kolesterooli- ja triglütseriidide taseme tõusu. Siiski täheldati Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva's sisalduvate annuste puhul ainult minimaalseid toimeid. Tiasiiddiureetikumid tõstavad seerumi kusihaape kontsentratsiooni, mis võib tundlikel patsientidel esile kutsuda podagra.

#### *Valgustundlikkus*

Tiasiiddiureetikumide kasutamise ajal on teatatud valgustundlikkuse reaktsioonide juhtudest (vt lõik 4.8). Valgustundlikkuse reaktsiooni ilmnemisel on soovitatav ravi katkestada. Kui ravi taasalustamine on vältimatu, on soovitatav kaitsta päikesele või kunstlikule UV-kiirgusele eksponeeritud nahapinda.

#### *Reniini-angiotensiini-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.

#### *Üldine*

Patsientidel, kellel vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad valdavalt reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkusega või kaasneva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on seda süsteemi mõjutavate ravimite, sh angiotensiin II retseptorite antagonistide kasutamise korral täheldatud ägedat hüpotensiooni, asoteemiat, oliguuriat või harvem ägedat neerupuudulikkust. Sarnaselt kõikide antihüpertensiivsete ravimitega, võib vererõhu ülemäärane langus südame isheemiatõvega või aterosklerootilise tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel kutsuda esile südamelihaseinfarkti või ajuinsuldi. Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidile võivad tekkida patsientidel, kellel anamneesis esineb allergiat või bronhiaalastmat kui neil, kellel ei esine kumbagi, kuid tõenäolisemalt siiski patsientidel, kellel on anamneesis need haigused. Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on teatatud süsteemse erütematoosse luupuse juhtude ägenemisest või aktiveerumisest.

Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva antihüpertensiivset toimet võib tugevdada teiste vererõhuravimite kasutamine.

#### *Rasedus*

Raseduse ajal ei tohi alustada ravi AIIRA-dega. Juhul, kui AIIRA-ravi jätkamine on hädavajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravimile, mille ohutusprofiil raseduse ajal on kindlaks tehtud. Kui rasedus on kindlaks tehtud tuleb ravi AIIRA-dega otsekohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivse ravimiga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### *Mitte-melanoomne nahavähk*

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati suureneva kumulatiivse kokkupuute korral hüdroklorotiasiidiga mitte-melanoomse nahavähi (basaalrak- 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 kollete suhtes ja kõikidest kahtlastest nahamuutustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsiente juhendama võtma võimalikke

ennetusmeetmeid, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kasutama kokkupuute korral piisavat kaitset. Kahtlaseid nahamuutusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem esinenud mitte-melanoomne nahavähk, peab hüdroklorotiasiidi ravi jätkamist hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

See ravim sisaldab abiainena laktoosi ning harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes farmakokineetilistes uuringutes on uuritud toimeaineid, sealhulgas varfariin, digoksiin, suukaudsed hormonaalsed rasestumisvastased ravimid (nt etüünlöstradiol/levonorgestrel), glibenklamiid ja nifedipiin. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole neis uuringutes leitud.

Hüdroklorotiasiidi kaaliumitaset langetavat toimet võivad tõenäoliselt võimendada teised kaaliumikao ja hüpokaleemiaga seostatavad ravimid (nt teised kaaliumitaset langetavad diureetikumid, lahtistid, amfoteritsiin, karbenoksoloon, penitsilliin-G-naatrium, salitsüülhappe derivaadid, steroidid, AKTH).

Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva ja kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide või soolaasendajatega või teiste seerumi kaaliumitaset tõsta võivate ravimitega (nt hepariinnaatrium) samaaegsel kasutamisel võib tekkida hüperkaleemia. Vajadusel tuleb kaaliumitaset seerumis jälgida (vt lõik 4.4).

Diureetikumide poolt põhjustatud hüpokaleemia ja hüpomagneseemia suurendavad digitaalise glükosiidide ja antiarütmikumide võimalikku kardiotoksilist toimet. Seerumi kaaliumisisaldust tuleb regulaarselt jälgida Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva manustamisel koos nimetatud preparaatidega ning järgmiste preparaatidega, mis võivad indutseerida *torsade de pointes* 'i teket:

- Ia klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, hüdrokiniin, 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 preparaadid (nt bepridiil, tsisapriid, difemaniil, i.v. erütromütsiin, halofantriin, ketanseriin, misolastiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, terfenadiin, i.v. 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 manustamine koos liitiumiga ei ole soovitatav. Kui see kombinatsioon osutub hädavajalikuks, on soovitatav seerumi liitiumisisaldust hoolikalt jälgida.

AIIRA-de ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/päevas) 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, samuti tõsta kaaliumitaset seerumis, eriti patsientidel, kellel on eelnevalt langenud neerufunktsioon. Nende ravimite omavahelisel kombineerimisel tuleb olla ettevaatlik, eriti eakate patsientide korral. Patsiendid peavad tarbima piisavalt vett ning kombineeritud ravi alustamisel ning perioodiliselt ravi jooksul on vajalik jälgida neerufunktsiooni. MSPVA-d vähendavad hüdroklorotiasiidi diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Kolestipool või kolestüramiin vähendavad hüdroklorotiasiidi imendumist.

Hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate skeletilihaskrelaksantide (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 kohandada.

Tiasiidid võivad suurendada diasoksiidi ja beetablokaatorite hüperglükeemilist toimet.

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

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini põhjustatud kõrvaltoimete tekkeriski.

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

Manustamine koos alkoholi, barbituraatide või anesteetikumidega võib süvendada posturaalset hüpotensiooni.

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

Hüdroklorotiasiid võib vähendada arteriaalset ravivastust vererõhku tõstvatele amiinidele (nt adrenaliin), kuid mitte vererõhku tõstvate toimet välistaval määral.

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

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

Samaaegne ravi baklofeeni, amifostiini, tritsükliliste antidepressantide või neuroleptikumidega võib süvendada antihüpertensiivset toimet ning põhjustada hüpotensiooni.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniini-angiotensiini-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).

#### **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 esimesel trimestril 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. Juhul kui AIIRA-ravi peetakse hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele

ravile, mille ohutusprofiil rasedusele on kindlaks määratud. Raseduse kindlaks tegemisel tuleb ravi AIIRA-dega koheselt katkestada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Teadaolevalt põhjustab AIIRA-de kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril inimesel 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 põhjalikult jälgida (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Hüdroklorotiasiid:*

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta raseduse ajal, eriti esimesel trimestril, ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Arvestades hüdroklorotiasiidi farmakoloogilist mehhanismi, võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril halvendada fetoplatsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

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

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

#### Imetamine

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

Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva't ei soovitata kasutada imetamise ajal, kuna sellekohane teave puudub. Eelistada tuleb alternatiivseid ravimeid, millel on olemas paremini tõestatud ohutusprofiil imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse last, kes on vastsündinu või sündinud enneaegsena.

#### *Hüdroklorotiasiid:*

Hüdroklorotiasiidi eritub inimese rinnapiima väikestes kogustes. Tiasiidide suured annused põhjustavad tugevat diureesi ning võivad pärssida piima produktsiooni. Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi kasutatakse imetamise ajal, tuleks annused hoida nii väikestena kui võimalik.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvestada sellega, et Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva-ravi ajal võib aeg-ajalt esineda pearinglust või väsimust.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kontrollitud kliinilistes uuringutes olid kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed kerged ja mööduvad. Ravi katkestamise põhjuseks olnud kõrvaltoimed olid sarnased kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi (2,3...3,3%) ja platseeborühmas (2,7...4,3%).

Kliinilistes uuringutes kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidiga piirdusid kõrvaltoimed nendega, millest teatati eelnevalt kandesartaantsileksetiili ja/või hüdroklorotiasiidi puhul.

Allpoololevas tabelis on toodud kandesartaantsileksetiili kõrvaltoimed, mis on esinenud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Hüpertensiooniga patsientidel läbiviidud kliiniliste uuringute andmete summeerimisel määratleti kandesartaantsileksetiili kõrvaltoimetena need, mille esinemissagedus oli vähemalt 1% kõrgem kui platseeborühmas.

Lõigus 4.8 esitatud kõigis tabelites kasutatud 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
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	Angioödem, lööve, nõgestõbi, kihelus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga harv	Seljavalu, liigesevalu, lihasvalu
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Neerukahjustus, sh neerupuudulikkus tundlikel patsientidel (vt lõik 4.4)

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

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
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 supressioon, 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	Joobnud tunne, peapööritus
	Harv	Paresteesia
Silma kahjustused	Harv	Mööduv ähmane nägemine
Südame häired	Harv	Südame rütmihäired
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, maoärritus, kõhulahtisus, kõhukinnisus
	Harv	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Harv	Ikterus (intrahepaatiline kolestaatiline kollatõbi)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve, urtikaaria, valgustundlikkusreaktsioonid
	Harv	Toksiline epidermaalne nekroolüüs, erütematoosse luupuse sarnased nahareaktsioonid, erütematoosse luupuse



		nahavormi ägenemine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Harv	Lihaskramp
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 kreatiniinitaseme 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 lõigud 4.4 ja 5.1).

#### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Farmakoloogilistele omadustele põhinedes on kandesartaantsileksetiili üleannustamise peamiseks tunnuseks tõenäoliselt sümptomaatiline hüpotensioon ja pearinglus. Üksikute üleannustamise juhtude puhul (kuni 672 mg kandesartaantsileksetiili) taastus patsient tuisistusteta.

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

### Ravi

Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva üleannustamise ravi kohta spetsiifiline informatsioon puudub. Siiski soovitatakse üleannustamise korral rakendada järgmisi meetmeid.

Näidustuse olemasolul tuleb kaaluda oksendamise esilekutsumist või maoloputust. Sümptomaatilise hüpotensiooni korral rakendada sümptomaatilist ravi ning jälgida patsiendi elutähtsaid funktsioone. Patsient tuleb panna selili lamama, jalad pea tasapinnast kõrgemale tõstetud. Kui sellest ei piisa, tuleb isotoonilise naatriumkloriidilahuse infusiooni abil plasmamahtu suurendada. Kontrollida tuleb 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-aldosteroonisüsteemi primaarne vasoaktiivne hormoon ning osaleb hüpertensiooni ja teiste kardiovaskulaarsete häirete patofüsioloogias. Ta osaleb ka organite hüpertroofia ja sihtorgani kahjustuse 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 kiirelt aktiivseks ühendiks kandesartaaniks. Kandesartaan on AT<sub>1</sub>-retseptorite suhtes selektiivne angiotensiin II retseptorite antagonist, mis seondub retseptoriga tugevalt ning dissotsieerub aeglaselt. Agonistlik toime puudub.

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 väiksem kandesartaantsileksetiili saanud patsientide seas. Kandesartaan ei seondu ega blokeeri teisi kardiovaskulaarsüsteemi regulatsioonis olulisi hormoonretseptoreid ega ionikanaleid. AT<sub>1</sub>-retseptorite antagonismi tagajärjeks on annusest sõltuv plasma reniinisalduse, angiotensiin I ja angiotensiin II sisalduse tõus ning plasma aldosterooni kontsentratsiooni langus.

Randomiseeritud kliinilises uuringus (SCOPE s.o *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 annuses 8...16 mg (keskmine annus 12 mg) üks kord ööpäevas toimet kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele keskmiselt 3,7 aasta jooksul. Patsiendid said raviks kandesartaani või platseebot ning vajadusel teisi antihüpertensiivseid preparaate. Kandesartaanirühmas langes vererõhk tasemelt 166/90 mmHg tasemele 145/80 mmHg ning kontrollrühmas tasemelt 167/90 mmHg tasemele 149/82 mmHg. Esmases tulemusnäitajas, tõsised kardiovaskulaarsed tüsistused (kardiovaskulaarne suremus, mittefataalne insult ja mittefataalne müokardiinfarkt), ei olnud statistiliselt olulist erinevust. Kandesartaanirühmas ilmnes 26,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta *versus* 30 juhtu 1000 patsiendiaasta 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 langetab vererõhku. Pikaajalise ravi korral aitab perifeerse vastupanu vähenemine vererõhku langetada.

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

Kandesartaani ja hüdroklorotiasiid antihüpertensiivsed toimed on aditiivsed.

Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva kutsub hüpertensiooniga patsientidel esile annusest sõltuva ja pikaajalise arteriaalse vererõhu languse ilma südame löögisageduse reflektorse suurenemiseta. Ei ole täheldatud tõsist või ülemäärast esimesele annusele järgnevat hüpotensiooni ega ravi lõpetamisele järgnevat vererõhu tõusu. Pärast Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva üksikannuse manustamist algab 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 Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva 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 Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva 16/12,5 mg langetas vererõhku märkimisväärselt rohkem ning oluliselt rohkemal arvul patsientidel kui üks kord ööpäevas manustatud kombinatsioonravim, mis sisaldab 50 mg losartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiid.

Topeltpimedates randomiseeritud uuringutes tuvastati, et Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva põhjustab ravi käigus vähem kõrvaltoimeid (eriti kõha) kui AKE inhibiitorite ja hüdroklorotiasiid kombinatsioonid.

Kahes kliinilises (randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud paralleelsete rühmadega) uuringus, milles osales vastavalt 275 ja 1524 randomiseeritud patsienti, põhjustasid 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 vastavad toimeained eraldi manustatuna.

Randomiseeritud topeltpimedas paralleelsete rühmadega kliinilises uuringus, kus osales 1975 patsienti, kellel ei saavutatud optimaalset vererõhu kontrolli annusega 32 mg kandesartaantsileksetiili üks kord ööpäevas, andis 12,5 mg või 25 mg hüdroklorotiasiidi lisamine täiendava vererõhu languse. Kandesartaantsileksetiil/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon annuses 32 mg/25 mg oli märgatavalt efektiivsem kui kombinatsioon annuses 32 mg/12,5 mg ning üldine keskmine vererõhu langus oli vastavalt 16/10 mmHg ja 13/9 mmHg.

Kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi toime tõhusus ei sõltu vanusest ega soost.

Hetkel puuduvad andmed kandesartaantsileksetiil/hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta patsientidel, kellel on neeruhaigus/nefropaatia, südame vasaku vatsakese funktsiooni langus/südame paispuudulikkus ja anamneesis müokardiinfarkt.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *TE*lmisartan *Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) 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 monoterapiaga 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 koguannuse (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 ( $\sim 25\,000$  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 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 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 raviannustes. Ei ole täheldatud soost tingitud erinevusi kandesartaani farmakokineetikas. Toit ei mõjuta oluliselt kandesartaani seerumi kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC). Kandesartaan seondub tugevalt plasmavalkudega (üle 99%). Kandesartaani näiline 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 patsientidel.

Hüdroklorotiasiid seondub plasmavalkudega ligikaudu 60% ulatuses. Hüdroklorotiasiidi näiline 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 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 korduva manustamise tagajärjel. Kandesartaani poolväärtusaeg (ligikaudu 9 tundi) ei muutu kandesartaantsileksetiili kombineerimisel hüdroklorotiasiidiga. Kombinatsioonravimi korduv manustamine ei põhjusta monoterapiaga võrreldes kandesartaani suuremat kumuleerumist.

Kandesartaani üldine plasmakliirens on ligikaudu 0,37 ml/min/kg ning reaalne 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 korduv manustamine ei põhjusta monoterapiaga võrreldes hüdroklorotiasiidi suuremat kumuleerumist.

### Patsientide erirühmad

### *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 Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide Teva manustamise järgselt on eakatel ja noortel patsientidel sarnane (vt lõik 4.2).

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

Kerge kuni keskmise raskusega 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*

Neerukahjustusega patsientidel pikeneb hüdroklorotiasiidi lõplik  $t_{1/2}$ .

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kvalitatiivselt uusi toksilisuse leide kombinatsioonpreparaadil võrreldes üksikute toimeainetega ei ole leitud. Prekliinilistes ohutusalastes uuringutes avaldas kandesartaan suurtes annustes toimet hiirte, rottide, koerte ja ahvide neerudele ning punavere parameetritele. Kandesartaan põhjustas punavere parameetrite languse (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit). Kandesartaan avaldas toimet neerudele (nagu regeneratsioon, tuubulite dilatatsioon ja basofiilia, urea ja kreatiniini kontsentratsiooni tõus plasmas), mis võis olla sekundaarne renaalset perfusiooni mõjutavale kandesartaani toimele. Hüdroklorotiasiidi lisamine põhjustas kandesartaani nefrotoksilisuse suurenemist. Lisaks indutseeris kandesartaan jukstglomerulaarrakkude hüperplasiat/hüpertroofiat.

Neid muutusi peeti kandesartaani farmakoloogilise toimega seonduvateks ja need ei oma erilist kliinilist tähendust.

Raseduse hilises järgus on täheldatud kandesartaani lootetoksilisust. Hüdroklorotiasiidi lisamine ei mõjutanud rottide, hiirte ega küülikutega läbiviidud uuringutes oluliselt loote arengut (vt lõik 4.6).

Nii kandesartaani kui ka hüdroklorotiasiidi genotoksilised toimed avalduvad väga suurte kontsentratsioonide/annuste juures. *In vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringute andmed näitavad, et kliinilise kasutamise tingimustes ei ole kandesartaanil ja hüdroklorotiasiidil tõenäoliselt mutageenset ega klastogeenset toimet.

Puuduvad tõendid kummagi koostisaine kartsinogeensuse kohta.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Eelželatiniseeritud maisitärklis

Povidoon K-30

Kaltsiumkarmelloos

Poloksameer 188

Mikrokristalliline tselluloos

Laktoosmonohüdraat (sprei-kuivatatud)

Magneesiumstearaat

Punane raudoksiid (E172)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium-alumiinium blistrid

Pakendi suurused: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100, 300 tabletti ja 28x1, 50x1, 56x1, 98x1 üksikannusega blistrid (haiglapakend).

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**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

795712

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.08.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12.09.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

märts 2019