

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prescanden HCT, 32 mg/12,5 mg tabletid

Prescanden HCT, 32 mg/25 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 32 mg kandesartaantsileksetiili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks tablett sisaldab 156 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 0,005 mg (0,0002 mmol) naatriumi.

Üks tablett sisaldab 32 mg kandesartaantsileksetiili ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks tablett sisaldab 143,8 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 0,005 mg (0,0002 mmol) naatriumi.

INN. *Candesartanum, hydrochlorothiazidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

32 mg/12,5 mg tablett:

Helepruun kirju piklik kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on märgistus „32“ ning mõlemal küljel on poolitusjoon.

32 mg/25 mg tablett:

Punakaspruun kirju piklik kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on märgistus „H 32“ ning mõlemal 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

Prescanden HCT soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas.

Soovitatav on annust tiitrida üksikute toimeainete (kandesartaantsileksetiil ja hüdroklorotiasiid) kaupa. Kui see on kliiniliselt sobiv, võib kaaluda vahetut üleminekut monoterapialt ravile Prescanden HCT-ga. Üleminekul hüdroklorotiasiidi monoterapialt on soovitatav kandesartaantsileksetiili annust tiitrida. Prescanden HCT-d võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole optimaalselt kontrollitav kandesartaantsileksetiili või hüdroklorotiasiidi monoterapiaga või Prescanden HCT väiksemate tugevustega.

Enamus antihüpertensiivsest toimest saavutatakse tavaliselt ravi esimese 4 nädala jooksul.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemine

Hüpotensiooni riskiga patsientidel, nagu võimaliku vedeliku mahu kahanemisega patsientidel, on soovitatav kandesartaantsileksetiili annust tiitrida (nendel patsientidel võib kaaluda kandesartaantsileksetiili 4 mg algannust).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min/1,73 m² kehapinna kohta) on soovitatav annuse tiitrimine. Prescanden HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min/1,73 m² kehapinna kohta) (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

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

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

Lapsed

Prescanden HCT ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses sünnist kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Prescanden HCT-d võib võtta koos toiduga või ilma.

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 abiaainete või sulfoonamiidi derivaatide suhtes. Hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min/1,73 m² kehapinna kohta).
- Raske maksakahjustus ja/või sapipais.
- Refraktoorne hüpokaleemia ja hüperkaltseemia.
- Podagra.
- Prescanden HCT kooskasutamine koos aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m² kehapinna kohta) patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

Neerukahjustus

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

Neerutrantsplaatatsioon

Prescanden HCT kasutamise kohta neerutrantsplaatatsiooniga patsientidel on piiratud kliinilised andmed.

Neeruarteri stenoos

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

Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemine

Intravaskulaarse vedelikumahu ja/või naatriumisalduse vähenemisega patsientidel võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon, nii nagu on kirjeldatud teiste reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi toimivate ravimite kohta. Seetõttu ei soovitata Prescanden HCT-d kasutada enne selle seisundi korrigeerimist.

Anesteesia ja kirurgia

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

Maksakahjustus

Kahjustunud maksafunktsiooniga või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega, sest ka väiksemad muutused vedeliku või elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. Puuduvad kliinilised kogemused Prescanden HCT kasutamisel maksakahjustusega patsientidel.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos (obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia)

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega tuleb hemodünaamiliselt oluliste aordi- või mitraalklapi ahenemuse või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientidega olla eriti ettevaatlik.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsientidel ei teki tavaliselt ravivastust vererõhku vähendavatele ravimitele, mis toimivad pärssides reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi. Seetõttu ei ole Prescanden HCT kasutamine sellel patsientide rühmal soovitatav.

Elektrolüütide tasakaaluhäired

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

Tiasiiddiureetikumid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning see võib põhjustada kaltsiumikontsentratsiooni vahelduvat ja vähest suurenemist seerumis. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi tunnuseks. Enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist tuleb ravi tiasiididega katkestada.

Hüdroklorotiasiid suurendab annusest sõltuvalt kaaliumi eritumist uriiniga ning see võib põhjustada hüpokaleemiat. See hüdroklorotiasiidi toime näib vähem ilmnevat kombinatsioonis kandesartaansileksetiiliga. Hüpokaleemia risk võib olla suurenenud maksatsirroosiga, rohke diureesiga, elektrolüütide puuduliku suukaudse manustamisega või samaaegselt kortikosteroididega või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) ravi saavatel patsientidel.

Ravi kandesartaansileksetiiliga võib põhjustada hüperkaleemiat, eriti südamepuudulikkuse ja/või neerukahjustuse korral. Prescanden HCT samaaegne kasutamine AKE-inhibiitorite, aliskireeni,

kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite või soolaasendajatega või teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (nt hepariinnaatrium, kotrimoksaasool, mida tuntakse ka kui trimetoprim/sulfametoksaasool) võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemist seerumis. Kaaliumisisaldust tuleb vajadusel jälgida.

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

Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Ravi tiasiiddiureetikumiga võib vähendada glükoositaluvust. Vajalik võib olla antidiabeetiliste ravimite, sh insuliini, annuse kohandamine. Tiasiidravi ajal võib avalduda latentne suhkurtõbi. Ravi tiasiiddiureetikumiga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse suurenemisega. Prescanden HCT-s sisalduvates annustes täheldati ainult minimaalseid toimeid. Tiasiiddiureetikumid suurendavad kusihappe kontsentratsiooni seerumis, mis võib eelsoodumusega patsientidel põhjustada podagra avaldumist.

Valgustundlikkus

Teatatud on valgustundlikkuse reaktsiooni juhtudest tiasiiddiureetikumide kasutamise ajal (vt lõik 4.8). Valgustundlikkuse reaktsiooni ilmnemisel on soovitatav ravi lõpetada. Kui ravi taaskasutamine on vältimatu, on soovitatav kaitsta katmata kehaosad päikese või kunstliku UVA-kiirguse eest.

Mittemelanoomne nahavähk

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

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

Üldine

Patsientidel, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad valdavalt reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkusega või kaasneva neeruhaigusega, sh neeruarteri ahenemusega patsiendid), on seda süsteemi mõjutavate ravimite, sh AIIRA-de kasutamist seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, vähekusesuse või harva ägeda neerupuudulikkusega. Sarnaselt mis tahes antihüpertensiivse ravimiga, võib ülemäärane vererõhu langus põhjustada südame isheemiatõvega või aterosklerootilise tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel südamelihase infarkti või insuldi.

Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidile on tõenäolisemad patsientidel, kelle anamneesis on allergia või bronhiaalastma, kuid võivad tekkida ka patsientidel, kelle anamneesis allergiat või bronhiaalastmat ei ole.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on teatatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemisest või aktiveerumisest.

Prescanden HCT antihüpertensiivset toimet võivad suurendada teised vererõhku vähendavad ravimid.

Erihoiatused abiainete kohta

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

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

Rasedus

Raseduse ajal ei tohi ravi AIIRA-dega alustada. Välja arvatud kui jätkuvat AIIRA ravi peetakse hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on tõestatud ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal. Raseduse kindlaks tegemisel tuleb ravi AIIRA-dega kohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Prescanden HCT võib anda dopingukontrollis positiivse tulemuse hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes farmakokineetilistes uuringutes on uuritud ravimeid, sh varfariin, digoksiin, suukaudsed rasestumisvastased vahendid (nt etüünüülöstradiool/levonorgestreel), glibenklamiid ja nifedipiin. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid neis uuringutes ei leitud.

Võib eeldada, et hüdroklorotiasiidi kaaliumi väljutavat toimet võimendavad teised kaaliumikao ja hüpokaleemiaga seostatud ravimid (nt teised kaaliumi väljutavad diureetikumid, lahtistid, amfoteritsiin, karbenoksoloon, naatriumbensüülpenitsilliin, salitsüülhappe derivaadid, steroidid, AKTH).

Prescanden HCT samaaegne kasutamine kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite või soolaasendajatega või teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega (nt hepariinnaatrium, kotrimoksasool, mida tuntakse ka kui trimetoprim/sulfametoksasool) võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemist seerumis. Kaaliumisisaldust tuleb vajadusel jälgida (vt lõik 4.4).

Diureetikumide poolt põhjustatud hüpokaleemia ja hüpomagneseemia soodustavad digitaalsete glükosiidide ja antiarütmikumide võimalikku kardiotoksilist toimet. Seerumi kaaliumisisaldust tuleb regulaarselt jälgida Prescanden HCT manustamisel koos selliste preparaatidega ning järgmiste preparaatidega, mille kasutamise tulemusel võib tekkida *torsade de pointes*:

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

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite või hüdroklorotiasiidi samaaegsel manustamisel on teatatud liitiumi kontsentratsiooni pöörduvast suurenemisest seerumis ja toksilisusest. Sarnasest toimest on teatatud ka AIIRA-de puhul. Kandesartaani ja hüdroklorotiasiidi manustamine koos liitiumiga ei ole soovitatav. Kui see kombinatsioon osutub hädavajalikuks, on soovitatav seerumi liitiumisisaldust hoolikalt jälgida.

AIIRA-de manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-d) (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsete MSPVA-dega) võib vererõhku vähendav toime nõrgeneda.

Nii nagu AKE inhibiitorite puhul, võib AIIRA-de ja MSPVA-de samaaegne kasutamine suurendada ohtu neerufunktsiooni halvenemisele, sh võimalikule ägedale neerupuudulikkusele ja kaaliumisisalduse suurenemisele seerumis, eriti eelneva neerufunktsiooni langusega patsientidel. Seda kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatusega, eriti eakatel. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ja kaaluda tuleb neerufunktsiooni jälgimist pärast samaaegse ravi alustamist ning edaspidi perioodiliselt.

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

Kolestipool või kolestüramiin vähendavad hüdroklorotiasiidi imendumist.

Hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate skeletilihaskonna relaksantide (nt tubokurariin) toimet.

Kaltsiumi eritumise vähendamise tõttu võivad tiasiiddiureetikumid suurendada kaltsiumisisaldust seerumis. Kui on vaja manustada kaltsiumi sisaldavaid toidulisandeid või D-vitamiini, siis tuleb jälgida kaltsiumisisaldust seerumis ning vastavalt kohandada annust.

Tiasiidid võivad suurendada beetablokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet.

Antikolinergilised ained (nt atropiin, biperideen) võivad suurendada tiasiiddiureetikumide biosaadavust aeglustades seedetrakti motoorikat ja tühjenemist.

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkeohtu.

Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ning tugevdada nende müelosupressiivset toimet.

Manustamine koos alkoholi, barbituraatide või anesteetikumidega võib süvendada asendihüpotensiooni.

Ravi tiasiiddiureetikumiga võib vähendada glükoositaluvust. Vajalik võib olla antidiabeetiliste ravimite, sh insuliini, annuse kohandamine. Metformiini tuleb kasutada ettevaatusega laktatsidoosi riski tõttu, mis võib tekkida hüdroklorotiasiidiga seotud funktsionaalsest neerupuudulikkusest.

Hüdroklorotiasiid võib vähendada vererõhku tõstvate amiinide (nt adrenaliin) arteriaalset reaktsiooni, kuid mitte niivõrd, et välistada nende vererõhku tõstvate toimet.

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

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

Samaaegne ravi baklofeeni, amifostiini, tritsükliliste antidepressantide või neuroleptikumidega võib põhjustada antihüpertensiivse toime suurenemist ning põhjustada hüpotensiooni.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptorite antagonistid (AIIRA-d)

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

AKE inhibiitorite kasutamise korral raseduse esimesel trimestril ei ole epidemioloogiline tõestusmaterjal teratogeensuse riski osas lõplik; kuigi väikest riski suurenemist ei saa välistada. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed AIIRA-dega seotud riski osas, võivad sarnased riskid olla selle ravimiklassi puhul. Välja arvatud juhul, kui jätkuvat AIIRA ravi peetakse hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on tõestatud ohutusandmed kasutamiseks raseduse ajal. Raseduse kindlaks tegemisel tuleb ravi AIIRA-dega kohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Ravi AIIRA-ga raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal põhjustab teadaolevalt inimestel toksilisust lootele (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdratsioon, koljuluu luustumise peetus) ja toksilisust vastsündinule (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

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

Vastsündinuid, kelle emad on raseduse ajal võtnud AIIRA-sid, tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta raseduse, eriti esimese trimestri, ajal on vähe kogemusi.

Loomkatsed on ebapiisavad.

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

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedustursete, rasedusaegse kõrge vererõhu või preeklampsia korral, sest on risk plasmamahu vähenemisele ja platsentaarsele hüpoperfusioonile ilma soodsa mõjuta haiguse kulule.

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

Imetamine

Angiotensiin II retseptorite antagonistid (AIIRA-d)

Kuna puudub teave Prescanden HCT kasutamise kohta imetamise ajal, ei soovitata Prescanden HCT-d kasutada ja eelistatud on üleminek teisele ravile, mille ohutusprofiil rinnaga toitmise ajal on paremini tõestatud, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub rinnapiima väikestes kogustes. Suurtes annustes rohkete diureesi põhjustavad tiasiidid võivad pärssida rinnapiima teket. Prescanden HCT kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Prescanden HCT-d kasutatakse imetamise ajal, tuleb annused hoida võimalikult väikesed.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvestada, et ravi ajal Prescanden HCT-ga võib aeg-ajalt esineda peeringlust või väsimust.

4.8 Kõrvaltoimed

Kontrollitud kliinilistes uuringutes olid kandesartaantsileksetiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni kõrvaltoimed kerged ja mööduvad. Ravi katkestamise põhjuseks olid sarnaselt kõrvaltoimed kandesartaantsileksetiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioonil (2,3...3,3%) ja platseebol (2,7...4,3%).

Kandesartaantsileksetiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni kliinilistes uuringutes piirdusid kõrvaltoimed nendega, millest oli eelnevalt teatatud kandesartaantsileksetiili ja/või hüdroklorotiasiidi kohta.

Alltoodud tabelis on esitatud kandesartaantsileksetiili kõrvaltoimed, mis on esinenud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Hüpertensiivsetel patsientidel läbiviidud kliiniliste uuringute ühendatud andmete analüüsil määratleti kandesartaantsileksetiili kõrvaltoimetena need kõrvaltoimed, mida esines vähemalt 1% rohkem võrreldes platseeborühmaga.

Lõigu 4.8 tabelites kasutatud esinemissagedused on: 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 (esinemissagedust 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 | kõha |
| Seedetrakti häired | väga harv | iiveldus |
| | teadmata | kõhulahtisus |
| Maksa ja sapiteede häired | väga harv | maksaensüümide aktiivsuse tõus, maksafunktsiooni häired või maksapõletik |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | väga harv | angioödem, lööve, nõgestõbi, kihelus |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | väga harv | selja-, liiges- ja lihasvalu |
| Neerude ja kuseteede häired | väga harv | neerukahjustus, sh neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4) |

Allolevas tabelis on toodud hüdroklorotiasiidi monoterapiiaga seotud kõrvaltoimed tavaliselt annustega 25 mg või suuremad.

| Organsüsteemi klass | Esinemissagedus | Kõrvaltoime |
|--|------------------------|--|
| 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 tasakaaluhäired (sh hüponatreemia ja hüpokaleemia) |
| Psühhiaatrilised häired | harv | unehäired, depressioon, rahutus |
| Närvisüsteemi häired | sage | joobnud tunne, vertiigo |
| | harv | paresteesia |
| Silma kahjustused | harv | mööduv nägemise ähmastumine |
| | teadmata | äge müopia, äge suletudnurga glaukoom |
| Südame häired | harv | südame arütmiaid |
| Vaskulaarsed häired | aeg-ajalt | posturaalne hüpotensioon |
| | harv | nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, kutaanne vaskuliit) |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | harv | respiratoorne distress (sh pneumoniit ja kopsuturse) |
| Seedetrakti häired | aeg-ajalt | anoreksia, söögiisu kaotus, maolimaskesta ärritus, kõhulahtisus, kõhukinnisus |
| | harv | kõhunäärmpõletik |
| Maksa ja sapiteede häired | harv | kollatõbi (intrahepaatiline kolestaatiline kollatõbi) |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | aeg-ajalt | lööve, nõgestõbi, valgustundlikkuse reaktsioonid |
| | harv | toksiline epidermaalne nekroolüüs |
| | teadmata | süsteemne erütematoosluupus, naha erütematoosluupus |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | harv | lihaskramp |

| Organsüsteemi klass | Esinemissagedus | Kõrvaltoime |
|--|-----------------|--|
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) | Teadmata | Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)* |
| Neerude ja kuseteede häired | sage | glükosuuria |
| | harv | neerufunktsiooni häired ja interstitsiaalne nefriit |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | sage | nõrkus |
| | harv | palavik |
| Uuringud | sage | kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse suurenemine |
| | harv | uureasisalduse ja kreatiini sisalduse suurenemine seerumis |

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

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

Ravi

Prescanden HCT üleannustamise ravi kohta spetsiifiline teave puudub. Siiski soovitatakse üleannustamise korral rakendada järgmisi meetmeid.

Vajadusel tuleb kaaluda oksendamise esilekutsumist või maoloputuse tegemist. Sümptomaatilise hüpotensiooni korral tuleb rakendada sümptomaatilist ravi ning jälgida elutähtsaid funktsioone. Patsient tuleb asetada selili, jalad kõrgemal. Kui sellest ei piisa, tuleb isotoonilise soolalahuse infusiooni abil plasmamahtu suurendada. Tuleb kontrollida ning vajadusel korrigeerida seerumi elektrolüütide sisaldust ja happe-aluse tasakaalu. Kui eespool toodud meetmetest ei piisa, võib manustada sümptomimeetilisi ravimeid.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Angiotensiin II on reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi primaarne vasoaktiivne hormoon ning osaleb hüpertensiooni ja teiste kardiovaskulaarsete häirete patofüsioloogias. See osaleb ka organite

hüpertroofia patogeneesis ja lõpporgani kahjustuse tekkes. Angiotensiin II peamised füsioloogilised toimed (nagu vasokonstriksioon, aldosterooni stimulatsioon, soola ja vee homöostaasi regulatsioon ning rakkude kasvu stimulatsioon) toimuvad 1. tüüpi (AT₁) retseptorite vahendusel.

Farmakodünaamilised toimed

Kandesartaantsileksetiil on eelravim, mis muutub seedeelundkonnas imendumise käigus estri hüdrolüüsi teel kiirelt aktiivseks toimeaineks kandesartaaniks. Kandesartaan on AT₁-retseptorite suhtes selektiivne AIIIRA, mis seondub retseptoriga tugevalt ning eraldub sellelt aeglaselt. Sellel puudub agonistlik toime.

Kandesartaan ei mõjuta AKE-t ega teisi ensüümsüsteeme, mida tavaliselt seostatakse AKE inhibiitorite kasutamisega. Et puudub toime kiniinide lagundamisele või teiste ainete, nagu substants P ainevahetusele, ei ole AIIIRA-de seostamine kõhaga tõenäoline. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus võrreldi kandesartaantsileksetiili AKE inhibiitoritega, oli kõha esinemissagedus väiksem kandesartaantsileksetiili saanud patsientide seas. Kandesartaan ei seonu ega blokeeri teisi kardiovaskulaarsüsteemi regulatsioonis teadaolevalt olulisi hormoonretseptoreid ega ionikanaleid. Antagonismi tulemusel AT₁-retseptorile suurenevad annusest sõltuvalt reniini-, angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldus plasmas ning väheneb aldosterooni kontsentratsioon plasmas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Randomiseeritud kliinilises uuringus (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly* (ingl), tunnetuse uuring ja prognoos eakatel) 4937 eaka kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga patsiendiga (vanus 70...89 aastat, 21% ≥ 80 aastat) hinnati 8...16 mg (keskmine annus 12 mg) kandesartaantsileksetiili üks kord ööpäevas mõju kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele keskmiselt 3,7 aasta jooksul. Patsiendid said kandesartaani või platseebot lisaks tavapärasele antihüpertensiivsele ravile. Kandesartaanirühmas langes vererõhk tasemelt 166/90 mmHg tasemele 145/80 mmHg ning kontrollrühmas tasemelt 167/90 mmHg tasemele 149/82 mmHg. Statistiliselt olulist erinevust esimeses tulemusnäitajas – tõsise kardiovaskulaarse tüsistuse (kardiovaskulaarne suremus, mittefataalne insult ja mittefataalne südamelihase infarkt) tekkes ei leitud. Kandesartaani rühmas oli 26,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes 30,0 juhuga 1000 patsiendiaasta kohta kontrollrühmas (suhteline risk 0,89; 95% usaldusvahemik 0,75 kuni 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, samas kui kaltsiumi tagasiimendumine suureneb. Hüdroklorotiasiid vähendab plasma ja rakuvälise vedeliku mahtu ning vähendab südame väljutusmahtu ja vererõhku. Pikaajalise ravi ajal aitab perifeerse vastupanu vähenemine vererõhku langetada.

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

Kandesartaani ja hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivsed toimed liituvad.

Kandesartaantsileksetiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon kutsub kõrge vererõhuga patsientidel esile annusest sõltuva ja pikaajalise arteriaalse vererõhu vähenemise ilma reflektorse südame löögisageduse suurenemiseta. Ei ole täheldatud esimesele annusele järgnevat tõsist või ülemäärast hüpotensiooni ega ravi lõpetamisele järgnevat tagasilööki. Pärast kandesartaantsileksetiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni üksikannuse manustamist algab antihüpertensiivne toime tavaliselt 2 tunni jooksul. Pideva ravi korral saavutatakse enamus vererõhu vähenemisest 4 nädala jooksul ning see püsib pikaajalise ravi vältel. Üks kord ööpäevas manustatud kandesartaantsileksetiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon annab tõhusa ja sujuva vererõhu vähenemise 24 tunni vältel ning vererõhkude erinevus ravimi maksimaalse toime ajal ja vahetult enne uue annuse manustamist on väike. Topeltpimedas randomiseeritud uuringus vähendas üks kord ööpäevas manustatud 16 mg kandesartaantsileksetiili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kombinatsioon oluliselt enam vererõhku ja oluliselt suuremal hulgal patsientidel kui üks kord ööpäevas manustatud 50 mg losartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kombinatsioon.

Topeltpimedates randomiseeritud uuringutes oli kõrvaltoimete, eriti kõha, esinemus väiksem ravi ajal kandesartaantsileksetiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga kui ravi ajal AKE inhibiitorite ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioonidega.

Kahes kliinilises (randomiseeritud topeltpime platseebokontrollitud paralleelrühmadega) uuringus, milles osales vastavalt 275 ja 1524 patsienti, vähendasid kandesartaantsileksetiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioonid annustes 32 mg/12,5 mg ning 32 mg/25 mg vererõhku vastavalt 22/15 mmHg ja 21/14 mmHg võrra ning olid oluliselt efektiivsemad kui toimeained eraldi manustatuna.

Randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega 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 alanemise. Kandesartaantsileksetiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon annuses 32 mg/25 mg oli oluliselt efektiivsem kui kombinatsioon annuses 32 mg/12,5 mg ja üldine keskmine vererõhu alanemine oli vastavalt 16/10 mmHg ja 13/9 mmHg.

Kandesartaantsileksetiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toime efektiivsus ei sõltu patsiendi vanusest ega soost.

Hetkel puuduvad andmed kandesartaantsileksetiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni kasutamise kohta patsientidel, kellel on neeruhaigus/nefroopia, südame vasaku vatsakese funktsiooni langus/südame paispuudulikkus või anamneesis südamelihase infarkt.

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

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefroopia patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefroopia 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, südameveresoonekonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonekonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Mittemelanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalarakk-kartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontrollisikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguannuse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalarakk-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomiga tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalarakk-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontrollisikuga, kasutades riskipõhise valimi strateegiat. Uuringus tuvastati kumulatiivsest

annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~ 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 muudetakse 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 kontsentratsioon (C_{max}) seerumis saabub 3...4 tundi pärast tableti sissevõtmist. Terapeutiliste annuste vahemikus suureneb koos annuse suurendamisega kandesartaani kontsentratsioon seerumis lineaarselt. Ei ole täheldatud soost tingitud erinevusi kandesartaani farmakokineetikas. Toit ei mõjuta oluliselt seerumi kandesartaani kontsentratsiooni kõvera alust piirkonda (*area under the curve*, AUC). Kandesartaan seondub suurel määral plasmavalkudega (üle 99%). Kandesartaani jaotusruumala on 0,1 l/kg.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid imendub seedetraktist kiiresti ja selle 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. 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 isoensüümidele CYP2C9 ja CYP3A4. *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 pärast mitmekordset annustamist. Kandesartaani $t_{1/2}$ (ligikaudu 9 tundi) ei muutu kandesartaantsileksetiili manustamisel kombinatsioonis hüdroklorotiasiidiga. Kombinatsioonravimi mitmekordne manustamine ei põhjusta monoterapiaga võrreldes kandesartaani kumuleerumist.

Kandesartaani totaalne plasma kliirens on ligikaudu 0,37 ml/min/kg ning renaalne kliirens 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 toimeainena glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarse sekretsiooni kaudu. Hüdroklorotiasiidi lõplik $t_{1/2}$ on ligikaudu 8 tundi. Ligikaudu 70% suukaudsest annusest eritub uriiniga 48 tunni jooksul.

Hüdroklorotiasiidi $t_{1/2}$ (ligikaudu 8 tundi) ei muutu hüdroklorotiasiidi manustamisel kombinatsioonis kandesartaantsileksetiiliga. Kombinatsioonravimi mitmekordne 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. Samas vererõhu muutus ja kõrvaltoimete esinemus sama annuse kandesartaantsileksetiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamise järgselt on eakatel ja noortel patsientidel sarnane (vt lõik 4.2).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel suurenesid kandesartaani C_{max} ja AUC annuste korduval manustamisel vastavalt ligikaudu 50% ja 70% võrra, kuid lõplik $t_{1/2}$ ei muutunud võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Vastavad muutused raske neerukahjustusega patsientidel olid ligikaudu 50% ja 110%. Raske neerukahjustusega patsientidel kandesartaani lõplik $t_{1/2}$ ligikaudu kahekordistus. Farmakokineetika hemodialüüsi saaval patsientidel sarnanes raske neerukahjustusega patsientide omale.

Kerge kuni mõõduka 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 neerukahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kvalitatiivselt uusi toksilisi toimeid kombinatsioonpreparaadil võrreldes üksikute toimeainetega ei ole leitud. Prekliinilistes ohutusalastes uuringutes avaldas kandesartaan suurtes annustes toimet hiirte, rottide, koerte ja ahvide neerudele ning punaliblede näitajatele. Kandesartaan põhjustas punavereliblede näitajate (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) vähenemist. Kandesartaan avaldas toimet neerudele (nagu regeneratsioon, tuubulite dilatatsioon ja basofiilia, urea- ja kreatiniinikontsentratsiooni suurenemine plasmas), mis võis olla sekundaarne kandesartaani hüpotensiivsele toimele viies muutusteni renaalse perfusioonis. Hüdroklorotiasiidi lisamine soodustab kandesartaani nefrotoksilisust. Lisaks tekitas kandesartaan jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat. Neid muutusi peeti kandesartaani farmakoloogilise toimega seonduvateks ja vähest kliinilist tähtsust omavateks.

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 kandesartaan kui ka hüdroklorotiasiid on näidanud väga suurte kontsentratsioonide/annuste korral genotoksilist mõju. *In vivo* ja *in vitro* genotoksilisuse uuringute andmed näitavad, et kliinilistes tingimustes ei avalda kandesartaan tõenäoliselt mutageenseid ega klastogeenseid toimeid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

32 mg/12,5 mg tabletid:

Laktoosmonohüdraat

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

Maisitärklis

Povidoon K30
Karrageen (E 407)
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

32 mg/25 mg tabletid:

Laktoosmonohüdraat
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Maisitärklis
Povidoon K30
Karrageen (E407)
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmast avamist:
3 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Prescanden HCT 32mg/12,5mg

Alumiinium/alumiinium blisterpakend kuivatusainega: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 või 300 tabletti.

HDPE pudel polüpropüleenist korgi ja kuivatusainega: 56 või 100 tabletti.

Prescanden HCT 32mg/25mg

Alumiinium/alumiinium blisterpakend kuivatusainega: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 või 300 tabletti.

HDPE pudel polüpropüleenist korgi ja kuivatusainega: 56 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

32mg/12,5mg: 807713

32mg/25mg: 807613

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.02.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.07.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2020