

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atacand, 16 mg tabletid

Atacand, 32 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Atacand, 16 mg: iga tablett sisaldab 16 mg kandesartaantsileksetiili.

Atacand, 32 mg: iga tablett sisaldab 32 mg kandesartaantsileksetiili.

INN. *Candesartanum*

### Teadaolevattoimetomavabiaine

Atacand, 16 mg: iga tablett sisaldab 81,4 mg laktoosmonohüdraati.

Atacand, 32 mg: iga tablett sisaldab 163 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett

Atacand, 16 mg on ümmargune (diameeter 7 mm) roosa poolitusjoonega tablett, ühel küljel märgistus A/CH ja teisel küljel 016.

Atacand, 32 mg on ümmargune (diameeter 9,5 mm) roosa poolitusjoonega tablett, ühel küljel märgistus A/CL ja teisel küljel 032.

Tablette saab jagada võrdseteks annusteks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustaminehüpertensioonikorral

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

Atacandi võib samuti manustada koos teiste antihüpertensiivsete ainetega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Hüdroklorotiasiidi lisamisel on tõestatud täiendav antihüpertensiivne toime Atacandi erinevate annuste korral.

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole algannuse kohandamine vajalik.

#### *Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega patsiendid*

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

#### *Neerukahjustus*

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

#### *Maksakahjustus*

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

#### *Mustanahalised patsiendid*

Kandesartaani vererõhku langetav toime on mustanahalistel patsientidel väiksem kui mitte-mustanahalistel. Sellest tulenevalt võib vererõhu kontrolli all hoidmiseks Atacandi annuse kohandamine ning kaasuva ravi määramine olla sagedamini vajalik just sellel patsientide rühmal (vaata lõik 5.1).

#### *Lapsed*

##### *Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 18 eluaastat*

Soovitatav algannus on 4 mg üks kord ööpäevas.

- Vähem kui 50 kg kehamassiga patsiendid: patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrollitav, võib annust suurendada kuni 8 mg-ni üks kord ööpäevas.
- Patsiendid kehamassiga 50 kg või enam: patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrollitav, võib annust suurendada kuni 8 mg-ni üks kord ööpäevas ja seejärel vajadusel kuni 16 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1).

Lastel ei ole uuringuid läbi viidud suuremate annustega kui 32 mg.

Enamus vererõhu langetavast toimest saavutatakse nelja nädala jooksul.

Lastel, kellel võib olla intravaskulaarne vedelikumaht vähenenud (nt diureetikumiga ravi saanud patsiendid, eriti neerufunktsiooni häirega), tuleb ravi Atacandiga alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all; kaaluda tuleb ravi alustamist väiksema annusega kui soovitatav algannus (vt lõik 4.4).

Atacandi ei ole uuritud lastel, kelle glomerulaarfiltratsiooni kiirus on alla 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vt lõik 4.4).

#### *Mustanahalised lapsed*

Kandesartaani vererõhku langetav toime on mustanahalistel patsientidel väiksem kui mitte-mustanahalistel (vt lõik 5.1).

### *Lapsed vanuses 1 kuni 6 eluaastat*

- Atacandi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 1 kuni 6 eluaastat ei ole veel tõestatud. Olemasolevatest andmetest on kokkuvõtte lõigus 5.1, kuid annustamise kohta soovitusi ei saa anda.
- Atacand on vastunäidustatud lastel vanuses alla 1 eluaasta (vt lõik 4.3).

### Annustaminesüdamepuudulikkusekorral

Atacandi soovitatav algannus on 4 mg üks kord ööpäevas. Annuse suurendamine kuni 32 mg-ni üks kord ööpäevas (maksimaalne annus) või kuni suurima talutud annuseni saavutatakse annuse kahekordistamisel vähemalt 2-nädalase intervalliga (vt lõik 4.4). Südamepuudulikkusega patsientide hindamisel tuleb alati jälgida neerufunktsiooni, sealhulgas kreatiniini ja kaaliumi sisaldust seerumis. Atacandi võib manustada koos teiste südamepuudulikkuse ravimitega, k.a AKE-inhibiitorid, beetablokaatorid, diureetikumid ja digitaalise preparaadid, või neid sisaldavate kombinatsioonravimitega. Atacandi võib manustada koos AKE-inhibiitoriga patsientidele, kellel on sümptomaatiline südamepuudulikkus vaatamata südamepuudulikkuse optimaalsele standardravile, kui ravi mineralokortikoidide retseptorite antagonistidega ei ole talutav. Kombinatsioonravi AKE-inhibiitori, kaaliumi säästva diureetiku ja Atacandiga ei ole soovitatav ning seda tohib kaaluda ainult pärast võimaliku kasu ja riskide hoolikat hindamist (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

### *Patsientide eripopulatsioonid*

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

### *Lapsed*

Atacandi ohutus ja efektiivsus lastel (alates sünnist kuni 18-aastaseks saamiseni) südamepuudulikkuse ravis ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Atacandi võetakse üks kord ööpäevas ning seda võib võtta toidukordadest sõltumata. Toit ei mõjuta kandesartaani biosaadavust.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus kandesartaantsileksetiili või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Raske maksafunktsiooni häire ja/või kolestaas.

Alla 1-aastased lapsed (vt lõik 5.3).

Atacandi 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**

### Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi(RAAS)kahekordneblokaad

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

Sarnaselt teistele reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi pärssivatele ravimitele võib ka Atacand tundlikel patsientidel mõjutada neerufunktsiooni.

Kui Atacandi kasutatakse neerukahjustusega hüpertensiivsetel patsientidel, on soovitatav regulaarselt jälgida kaaliumi- ja kreatiniini sisaldust seerumis. Väga raske või lõppstaadiumis neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 15 ml/min) on kogemus piiratud. Nendel patsientidel tuleb Atacandi annust ettevaatlikult tiitrida, jälgides vererõhku.

Südamepuudulikkusega patsientide puhul tuleb perioodiliselt hinnata neerufunktsiooni, eriti 75-aastastel ja vanematel ning kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel. Atacandi sobiliku annuse tiitrimisel on soovitatav jälgida kreatiniini ja kaaliumi sisaldust seerumis. Kliinilised uuringud südamepuudulikkusega patsientidel ei hõlmanud patsiente, kelle seerumi kreatiniini sisaldus oli > 265 mikromol/l (> 3 mg/dl).

### Lapsed, sealhulgas neerukahjustusega lapsed

Atacandi ei ole uuritud lastel, kelle glomerulaarfiltratsiooni kiirus on alla 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vt lõik 4.2).

### Samaaegneravi AKE-inhibiitoriga südamepuudulikkuse korral

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

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

### Hemodialüüs

Dialüüsi käigus võib vererõhk olla eriti tundlik AT<sub>1</sub>-retseptorblokaadile, kuna plasma mahu vähenemise tõttu tekib reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi aktiveerumine. Seetõttu on hemodialüüsi patsientidel vaja Atacandi annust hoolikalt tiitrida ning vererõhku jälgida.

### Neeruarteristenoos

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

### Neerusiirdamine

Kliinilised andmed Atacandi kasutamise kohta siirdatud neeruga patsientidel on piiratud.

### Hüpotensioon

Südamepuudulikkusega patsientidel võib ravi ajal Atacandiga tekkida hüpotensioon. See võib samuti tekkida intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega hüpertensiivsetel patsientidel, nt diureetikumide suurte annuste kasutamisel. Ravi tuleb alustada ettevaatlikult ning hüповoleemia korrigeerida.

Lastel, kellel võib olla intravaskulaarne vedelikumaht vähenenud (nt diureetikumiga ravi saanud patsiendid, eriti neerufunktsiooni häirega), tuleb ravi Atacandiga alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all; kaaluda tuleb ravi alustamist väiksema annusega kui soovitatav algannus (vt lõik 4.2).

### Anesteesiajakirurgia

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

#### Aordi-jamitraalklapistenoos (obstruktiivnehüpertroofilinekardiomiopaatia)

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

#### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsientidel ei teki tavaliselt ravivastust vererõhku langetavatele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi inhibeerimise kaudu. Seetõttu ei ole Atacandi kasutamine neil soovitatav.

#### Hüperkaleemia

Atacandi kasutamine koos kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide või soolaasendajatega või teiste kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (nt hepariin, kotrimoksasool, mis on tuntud ka kui trimetoprim/sulfametoksasool) võib viia hüpertensiivsetel patsientidel kaaliumi kontsentratsiooni suurenemisele vereseerumis. Vajadusel tuleb jälgida kaaliumisisaldust.

Südamepuudulikkusega patsientidel võib ravi ajal Atacandiga tekkida hüperkaleemia. Seetõttu on soovitatav sellistel patsientidel perioodiliselt jälgida seerumi kaaliumisisaldust. AKE inhibiitori, kaaliumi säästva diureetikumi (nt spironolaktoon) ja Atacandi kombinatsioon ei ole soovitatav ning seda tuleks teha ainult pärast võimaliku riski-kasu suhte hoolikat kaalumist.

#### Üldised hoiatused

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

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

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

#### Rasedus

Raseduse ajal ei tohi alustada ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA-d). Välja arvatud juhul, kui ravi AIIRA-ga on äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise 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).

Patsiente, kelle menstruaaltsükliid on alanud, tuleb raseduse suhtes regulaarselt hinnata. Patsiente tuleb varustada piisava teabega, samuti astuda vajalikke samme, et patsient ei kasutaks Atacandi raseduse ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

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

Sarnaselt AKE inhibiitoritele võib AIIRA-de ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete samaaegne kasutamine viia neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemisele, sealhulgas võimalik äge neerupuudulikkus, ning suurendada kaaliumisisaldust seerumis, eriti eelnevalt halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel. Nende ravimite omavahelisel kombineerimisel tuleb olla ettevaatlik, eriti eakate patsientide korral. Patsiendid peavad tarbima piisavalt vett. Kombineeritud ravi alustamisel ning perioodiliselt ravi jooksul on vajalik jälgida neerufunktsiooni.

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).

### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

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

Epidemioloogilised tõendid teratogeensuse riski kohta pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimese trimestri ajal ei ole lõplikud, kuid väikest riski tõusu ei saa välistada. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed 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 ohutusala andmestik raseduse ajal kasutamiseks on teada. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-dega koheselt katkestada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Teadaolevalt põhjustab AIIRA-de kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril inimestel lootetoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdramnion, kolju luustumise pidurdumine) ja vastsündinu toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerufunktsiooni ja koljut kontrollida ultraheliuuringul.

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

#### Imetamine

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

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kandesartaani toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Arvesse tuleb võtta asjaolu, et Atacandi ravi vältel võib aeg-ajalt esineda peeringlust või väsimust.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Hüpertensiooniravi

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

Hüpertensiivsetel patsientidel läbiviidud kliiniliste uuringute andmete summeerimisel määratleti kandesartaantsileksetiili kõrvaltoimetena need kõrvaltoimed, mida esines vähemalt 1% rohkem võrreldes platseeborühmaga. Selle määratluse järgi olid kõige sagedasemateks registreeritud kõrvaltoimeteks peeringlus/vertiigo, peavalu ja hingamisteede infektsioon.

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

Lõigus 4.8 toodud 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  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Hingamisteede infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Leukopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga harv	Hüperkaleemia, hüponatremia
Närvisüsteemi häired	Sage	Peeringlus/vertiigo, peavalu
Seedetrakti häired	Väga harv	Iiveldus
	Teadmata	Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Maksaensüümide aktiivsuse tõus, maksafunktsiooni häired või hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga harv	Angioödeem, lööve, nõgestõbi, sügelus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga harv	Seljavalu, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Neerukahjustus, k.a neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4)

#### *Laboratoorsed leiud*

Üldjuhul Atacand ei mõjuta kliiniliselt oluliselt rutiinseid laboratoorseid näitajaid. Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi inhibiitoritega on esinenud hemoglobiinisalduse vähest vähenemist. Atacandi kasutataval patsientidel ei ole laboratoorsete näitude rutiinne monitooring üldjuhul vajalik. Neerukahjustusega patsientidel oleks siiski soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis.

### Lapsed

4-nädalase kliinilise efektiivsuse uuringu ja 1-aastase avatud uuringu käigus jälgiti kandesartaantsileksetiili ohutust 255 kõrgvererõhu diagnoosiga lapsel ja noorukil vanuses 6...18 aastat (vt lõik 5.1). Peaaegu kõikides erinevates organsüsteemi klassides esines lastel kõrvaltoimeid sageli või aeg-ajalt. Kuigi laste ja noorukite kõrvaltoimete profiil ja raskusaste on sarnane täiskasvanute omale (vt tabel ülal), esineb kõiki kõrvaltoimeid suurema sagedusega, eriti järgmised:

- Peavalu, pearinglus ja ülemiste hingamisteede infektsioon esinevad väga sageli ( $\geq 1/10$ ) lastel ja sageli ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) täiskasvanutel;
- Köha esineb väga sageli ( $\geq 1/10$ ) lastel ja väga harva ( $< 1/10\ 000$ ) täiskasvanutel;
- Nahalööve esineb sageli ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) lastel ja väga harva ( $< 1/10\ 000$ ) täiskasvanutel;
- Hüperkaleemia, hüponatreemia ja maksaensüümide aktiivsuse tõus esinevad aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) lastel ja väga harva ( $< 1/10\ 000$ ) täiskasvanutel;
- Siinusarütmia, nasofarüingiit ja palavik esinevad sageli ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) ning orofarüingeaalne valu väga sageli ( $\geq 1/10$ ) lastel, täiskasvanutel ei ole nendest teatatud. Siiski tuleb arvestada, et need on mööduvad ja laialtlevinud lapsea haigused.

Kandesartaantsileksetiili üldine kõrvaltoimete profiil lastel ei erine oluliselt täiskasvanute omast.

### Südamepuudulikkuseravi

Ilmnenu kõrvaltoimete profiil Atacandi kasutamisel südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidel oli vastavuses ravimi farmakoloogiliste omadustega ning patsientide tervisliku seisundiga. CHARM-kliinilises uuringus (*Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*), kus võrreldi Atacandi annustes kuni 32 mg (n=3803) platseeboga (n=3796), katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu 21,0% patsientidest kandesartaantsileksetiili grupist ning 16,1% platseebo grupist. Kõige sagedasemateks registreeritud kõrvaltoimeteks olid hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerufunktsiooni häire. Need kõrvaltoimed esinesid sagedamini üle 70-aastastel patsientidel, diabeetikutel või isikutel, kes kasutasid lisaks teisi reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi mõjutavaid ravimeid, eriti AKE inhibiitoreid ja/või spironolaktooni.

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

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Leukopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperkaleemia
	Väga harv	Hüponatreemia
Närvisüsteemi häired	Väga harv	Pearinglus, peavalu
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga harv	Köha
Seedetrakti häired	Väga harv	Iiveldus
	Teadmata	Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Maksaensüümide aktiivsuse tõus, maksafunktsiooni häired või hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga harv	Angioödeem, lööve, nõgestõbi, pruritus



Lihaskahjustused ja sidekoe kahjustused	Väga harv	Seljavalu, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerukahjustus, k.a neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4)

#### *Laboratoorsed leiud*

Südamepuudulikkuse näidustusel Atacandiga ravitud patsientidel oli sagedaseks kõrvaltoimeks hüperkaleemia ja neerukahjustus. Soovitav on perioodiliselt kontrollida kreatiniini ja kaaliumi sisaldust seerumis (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo 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

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

#### Ravi

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonistid  
ATC-kood: C09CA06

#### Toimemehhanism

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.

#### Farmakodünaamilised toimed

Kandesartaantsileksetiil on eelravim, mis muutub seedeelundkonnas imendumise käigus estri hüdrolüüsi teel kiirelt aktiivseks ühendiks kandesartaaniks. Kandesartaan on AT<sub>1</sub>-retseptorite suhtes selektiivne AIIIRA, mis seondub retseptoriga tugevalt ning dissotsieerub nõrgalt. Agonistlik toime puudub.

Kandesartaan ei inhibeeriks AKE-d, mis muudab angiotensiin I angiotensiin II-ks ja lammutab bradükiniini. Puudub toime AKE-le, bradükiniinile või substants P-le. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus võrreldi kandesartaantsileksetiili ja AKE inhibiitoreid, oli kõha esinemissagedus väiksem kandesartaantsileksetiili saanud patsientide seas. Kandesartaan ei seondu ega blokeeri teisi

kardiovaskulaarsüsteemi regulatsioonis olulisi hormoonretseptoreid ega ioonkanaleid. Antagonism angiotsiini ( $AT_1$ ) retseptorile väljendub annusest sõltuva plasma reniini, angiotsiini I ja angiotsiini II sisalduse suurenemise ning plasma aldosterooni kontsentratsiooni vähenemisena.

### Kliinilineefektiivsusjaohutus

#### Hüpertensioon

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

Pärast ühekordse kandesartaantsileksetiili annuse manustamist kujuneb hüpertensioonivastane toime välja tavaliselt 2 tunni jooksul. Kasutatud annusest olenemata saadakse maksimaalne vererõhu langus tavaliselt nelja nädala jooksul ja see püsib pikaajalise ravi jooksul. Vastavalt metaanalüüsi andmetele on keskmine lisanduv vererõhu langus annuse suurenemisel 16 mg-lt 32 mg-ni väike. Keskmisest suuremat toimet võiks oodata patsientidel, arvestades nende individuaalset eripära.

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

Kandesartaantsileksetiili kasutamisel koos hüdroklorotiasiidiga on antihüpertensiivne toime aditiivne. Kandesartaantsileksetiili koosmanustamisel amlodipiini või felodipiiniga on sedastatav suurenenud kõrgvererõhuvastane toime.

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

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

Randomiseeritud kliinilises uuringus kerge kuni keskmise raskusega hüpertensiooniga 4937 eaka patsiendiga (vanus 70...89 aastat, neist 80 aastased ja vanemad 21%) manustati kandesartaantsileksetiili annuses 8...16 mg (keskmine annus 12 mg) 1 kord ööpäevas keskmiselt 3,7 aasta vältel ja uuriti kardiovaskulaarset haigestumust ja suremust (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*). Kandesartaantsileksetiil või platseebo lisati tavapärasele antihüpertensiivsele ravimile. Vererõhu väärtused langesid algtasemelt 166/90 tasemele 145/89 mmHg kandesartaani grupis ja algtasemelt 167/90 tasemeni 149/82 mmHg kontrollgrupis. Rühmade vahel puudus statistiline erinevus esmase lõpp-tulemuse, tõsiste kardiovaskulaarsete juhtumite (kardiovaskulaarne suremus, mittefataalsed insultid ja mittefataalsed müokardiinfarkt) osas. 1000 patsiendi kohta oli kandesartaani grupis 26,7 juhtumit ning kontrollgrupis 30,0 juhtumit (suhteline risk 0,89, 95% CI 0,75 kuni 1,06;  $p = 0,19$ ).

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

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

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

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

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski 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.

#### Lapsed–hüpertensioon

Kahes 4-nädalases randomiseeritud topeltpimedas hulgikeskuselises eri annustega uuringus hinnati 1...6-aastastel ning 6...17-aastastel hüpertensiivsetel lastel kandesartaani vererõhuvastast toimet.

93 1...6-aastast patsienti, kellest 74%-l oli neeruhaigus, randomiseeriti kandesartaansileksetiili suukaudse suspensiooni rühma, annustes 0,05, 0,20 või 0,40 mg/kg üks kord ööpäevas. Analüüsi esmaseks meetodiks oli süstoolse vererõhu (SVR) muutuse tõus annuse funktsioonina. SVR ja diastoolne vererõhk (DVR) langesid 6,0/5,2 kuni 12,0/11,1 mmHg võrreldes algväärtusega kõigi kolme kasutatud annuse korral. Platseeborühma puudumise tõttu on tegelik vererõhutoime ulatus teadmata, mistõttu kasu-riski suhte hindamine on selles vanuserühmas raskendatud.

240 6...17-aastast patsienti randomiseeriti kas platseebo või kandesartaansileksetiili rühmadesse (vastavalt kas väikese, keskmise või suure annuse rühma), suhtes 1:2:2:2. Vähem kui 50 kg kehamassiga lastele manustati kandesartaansileksetiili vastavalt 2, 8 või 16 mg üks kord ööpäevas. Üle 50 kg kehamassiga laste jaoks olid annused vastavalt 4, 16 või 32 mg üks kord ööpäevas. Analüüsil ilmnes, et ühendatud annuses kandesartaan langetas SiSVR 10,2 mmHg võrra ( $p < 0,0001$ ) ja SiDVR 6,6 mmHg võrra ( $p = 0,029$ ) algväärtusest. Ka platseeborühmas toimus vererõhu langus, SiSVR 3,7 mmHg võrra ( $p = 0,0074$ ) ja SiDVR 1,8 mmHg võrra ( $p = 0,0992$ ) algväärtusest. Hoolimata laialdasest platseeboefektist olid kõik üksikud kandesartaani annused (ning kõik ühendatud annused) oluliselt paremad kui platseebo. Maksimaalne ravivastus vererõhu languse näol tekkis vähem kui 50 kg kehamassiga lastel 8 mg annusele ning üle 50 kg kehamassiga lastel 16 mg annusele; seejärel toime ei suurenenud.

Uuringusse hõlmatud patsientidest olid 47% mustanahalised ja 29% naissoost; keskmine vanus koos standardhälbega oli 12,9 +/- 2,6 aastat. 6...17-aastaste hulgas avaldus vererõhu langus tagasihoidlikumalt mustanahaliste seas võrreldes mitte-mustanahaliste patsientidega.

### Südamepuudulikkus

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

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

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

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

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

Igat CHARM-uuringut eraldi hinnates ei olnud üldsoremuse langus statistiliselt oluline. Siiski hinnati üldsoremust ka kogu populatsioonis, CHARM-Alternative ja CHARM-Added uuringutes kokku (HR

0,88, 95% CI 0,79...0,98,  $p=0,018$ ) ning kõigis kolmes uuringus kokku (HR 0,91, 95% CI 0,83...1,00  $p=0,055$ ).

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

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

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine ja jaotumine

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

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

Toit ei mõjuta kandesartaani biosaadavust.

### Biotransformatsioon ja eritumine

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

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

### Farmakokineetikapatsientide erigruppidel

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

Kerge kuni keskmise neerufunktsiooni häirega patsientidel suurenesid kandesartaani  $C_{max}$  ja AUC korduvate annuste manustamisel vastavalt ligikaudu 50% ja 70% võrra, kuid lõplik  $t_{1/2}$  võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega ei muutunud. Samad muutused raske neerufunktsiooni

häirega haigetel olid vastavalt 50% ja 110%. Raske neerufunktsiooni häirega haigetel kandesartaani lõplik  $t_{1/2}$  ligikaudu kahekordistus. Hemodialüüsi saavate patsientide 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.

### Lapsed

Kahes üksikannuse farmakokineetilises uuringus hinnati kandesartaani farmakokineetilisi omadusi 1...6-aastastel ning 6...17-aastastel hüpertensiivsetel lastel.

Kümme 1...6-aastast last kehahassiga 10...<25 kg said suukaudset suspensiooni ühe annusena 0,2 mg/kg.  $C_{max}$  ega AUC ei olnud seotud vanuse ega kehahassiga. Kliirensi kohta andmeid ei kogutud; seetõttu on teadmata, kas kliirensi ja kehahassi/vanuse vahel selles vanuserühmas on seost.

22 6...17-aastast last said 16 mg üksikannusena.  $C_{max}$  ega AUC ei olnud seotud vanusega. Ilmnes, et kehahass seostub oluliselt  $C_{max}$  ( $p=0,012$ ) ja AUC-ga ( $p=0,011$ ). Kliirensi kohta andmeid ei kogutud; seetõttu on teadmata, kas kliirensi ja kehahassi/vanuse vahel selles vanuserühmas on seost.

Vanematel kui 6-aastastel lastel oli ravimi kontsentratsioon seerumis sarnane täiskasvanute omaga, arvestades, et tegu oli sama annusega.

Alla 1-aastastel lastel ei ole kandesartaantsileksetiili farmakokineetikat uuritud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

Prekliinilistes uuringutes normaalse vererõhuga äsjasündinud ja noortel rottidel põhjustas kandesartaan kehahassi ja südamelihasmassi vähenemist. Sarnaselt täiskasvanud loomadele on need toimed põhjustatud ilmselt kandesartaani farmakoloogilisest toimest. Väikseima annuse juures, 10 mg/kg, oli kandesartaani kontsentratsioon seerumis 12 kuni 78 korda suurem kui 1...6-aastastel lastel, kes said kandesartaantsileksetiili annuses 0,2 mg/kg, ning 7 kuni 54 korda suurem kui 6...17-aastastel, kes said kandesartaantsileksetiili annuses 16 mg. Kuna neis uuringutes jälgitud toime taset ei hinnatud, on teadmata südamelihasmassile avaldatud toime ohutusvahemik ja selle leiu kliiniline tähtsus.

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

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

Puuduvad tõendid kartsinogeensuse kohta.

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemil on oluline osa üsasiseses neerude arengus. Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi blokeerimine võib väga noortel hiirtel viia neerude arengu häirimiseni. Ravimid, mis toimivad otseselt reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi, võivad häirida neerude normaalset arengut. Seetõttu ei tohi Atacandi manustada alla 1-aastastele lastele (vt lõik 4.3).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Karmellooskaltsium  
Hüdrosüpropüütselluloos  
Raudoksiid, CI 77491 (E 172)  
Laktoosmonohüdraat  
Magneesiumstearaat  
Maisitärklis  
Makrogool

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC blisterpakendis 7, 14, 15, 15x1 (üksikannuseline blister), 20, 28, 30, 30x1 (üksikannuseline blister), 50, 50x1 (üksikannuseline blister), 56, 90, 98, 98x1 (üksikannuseline blister), 100 ja 300 tabletti.

HDPE pudelis 100 ja 250 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Atacand, 16 mg: 207898

Atacand, 32 mg: 511306

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

Atacand, 16 mg:

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.09.1998

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.01.2012

Atacand, 32 mg:

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.03.2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.01.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

jaanuar 2021