

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prescanden 4 mg, tabletid  
Prescanden 8 mg, tabletid  
Prescanden 16 mg, tabletid  
Prescanden 32 mg, tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 4 mg kandesartaantsileksetiili.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 70,24 mg laktoosi (monohüdraadina) ja kuni 0,003 mg (0,0001 mmol) naatriumi.

Üks tablett sisaldab 8 mg kandesartaantsileksetiili.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 66,09 mg laktoosi (monohüdraadina) ja kuni 0,003 mg (0,0001 mmol) naatriumi.

Üks tablett sisaldab 16 mg kandesartaantsileksetiili.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 132,18 mg laktoosi (monohüdraadina) ja kuni 0,006 mg (0,0003 mmol) naatriumi.

Üks tablett sisaldab 32 mg kandesartaantsileksetiili.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 264,35 mg laktoosi (monohüdraadina) ja kuni 0,012 mg (0,0005 mmol) naatriumi.

INN. *Candesartanum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

4 mg tabletid: valge, ümmargune kaksikkumer tablett, ühel küljel märgistus 4 ja teisel küljel poolitusjoon.

8 mg tabletid: roosa, laiguline, ümmargune kaksikkumer tablett, ühel küljel märgistus 8 ja teisel küljel poolitusjoon.

16 mg tabletid: roosa, laiguline, ümmargune kaksikkumer tablett, ühel küljel märgistus 16 ja teisel küljel poolitusjoon.

32 mg tabletid: roosa, laiguline, ümmargune kaksikkumer tablett, ühel küljel märgistus 32 ja teisel küljel poolitusjoon.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

– Essentsiaalne hüpertensioon täiskasvanutel.

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

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine hüpertensiooni korral

Prescanden'i soovitatav algannus ja säilitusannus on 8 mg üks kord ööpäevas. Enamus antihüpertensiivsest toimest saavutatakse 4 nädala jooksul. Mõnedel patsientidel, kellel vererõhk ei ole eelnevalt stabiliseeritud, võib annust suurendada 16 mg-ni üks kord ööpäevas ning maksimaalselt 32 mg-ni üks kord ööpäevas. Ravi tuleb kohandada vastavalt vererõhu vastusele.

Prescanden'i võib manustada ka koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Hüdroklorotiasiidi lisamine erinevatele Prescanden'i annustele on andnud täiendava vererõhku alandava toime.

### *Eakad*

Eakate patsientide puhul ei vaja algannus kohandamist.

### *Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega patsiendid*

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

### *Neerukahjustusega patsiendid*

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

### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustuse puhul on soovitatav algannus 4 mg üks kord ööpäevas. Annust korrigeeritakse sõltuvalt ravivastusest. Raske maksakahjustuse ja/või kolestaasiga patsientidel on Prescanden vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

### *Mustanahalised patsiendid*

Kandesartaani vererõhku langetav toime on mustanahalistel patsientidel vähem väljendunud kui mittemustanahalistel. Sellest tulenevalt võib just selles patsientide rühmas olla sagedamini vajalik Prescanden'i annuse kohandamine ning kaasuva ravi määramine, et vererõhk oleks stabiliseeritud (vt lõik 5.1).

### *Lapsed*

6...18-aastased lapsed ja noorukid

Soovitatav algannus on 4 mg üks kord ööpäevas.

- $< 50$  kg kaaluvad patsiendid: patsientidel, kelle vererõhk piisavalt ei stabiliseeru, võib annust suurendada maksimaalselt 8 mg-ni üks kord ööpäevas.
- $\geq 50$  kg kaaluvad patsiendid: patsientidel, kelle vererõhk piisavalt ei stabiliseeru, võib annust suurendada 8 mg-ni üks kord ööpäevas ja seejärel vajaduse korral 16 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1).

32 mg suuremaid annuseid ei ole lastel uuritud.

Enamik antihüpertensiivsest toimest saavutatakse 4 nädala jooksul.

Võimaliku intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega lastel (nt diureetikumidega ravitavad patsiendid, eriti halvenenud neerufunktsiooni korral) tuleb ravi Prescanden'iga alustada hoolika arstliku järelevalve all ja kaaluda üldiselt kasutatavatest väiksemate algannuste kasutamist (vt lõik 4.4).

Kandesartaani 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 antihüpertensiivne toime on mustanahalistel patsientidel vähem väljendunud kui valgenahalistel (vt lõik 5.1).

**Lapsed vanuses < 1 aasta kuni 6 aastat**

- 1...6-aastastel lastel ei ole ohutust ja efektiivsust kindlaks tehtud. Olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõigus 5.1, kuid annustamissoovitusi anda ei saa.
- Prescanden on vastunäidustatud alla 1-aastastele lastele (vt lõik 4.3).

Annustamine südamepuudulikkuse korral

Prescanden'i soovitatav algannus on 4 mg üks kord ööpäevas. Annuse suurendamine kuni 32 mg-ni üks kord ööpäevas (maksimaalne annus) või kuni kõrgeima talutava annuseni saavutatakse annuse kahekordistamisel vähemalt 2-nädalase intervalliga (vt lõik 4.4). Südamepuudulikkusega patsientide hindamisel tuleb alati hinnata neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi kreatiniini- ja kaaliumisisaldust. Prescanden'i võib manustada koos teiste südamepuudulikkuse ravimitega, sealhulgas AKE inhibiitorid, beetablokaatorid, diureetikumid ja digitaalised preparaadid või nimetatud ravimite kombinatsioonid. Prescanden'i võib manustada koos AKE-inhibiitoriga patsientidele, kellel on sümptomaatiline südamepuudulikkus vaatamata südamepuudulikkuse optimaalsele standardravile, kui ravi mineralokortikoidide retseptorite antagonistidega ei ole talutav. AKE inhibiitori, kaaliumisäästva diureetikumi ja Prescanden'i kombinatsiooni ei soovitata kasutada ning seda võiks kaalutleda vaid pärast võimaliku kasu ja riski suhte hoolikat kaalumist (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

*Patsientide eripopulatsioonid*

Eakatel patsientidel, intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega patsientidel, neerukahjustusega või kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole algannuse kohandamine vajalik.

*Lapsed*

Prescanden'i ohutust ja tõhusust südamepuudulikkusega lastel (vanuses sünnist kuni 18 eluaastani) ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Prescanden'i võetakse üks kord ööpäevas, koos toiduga või ilma.

Toit ei mõjuta kandesartaani biosaadavust.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus kandesartaantsileksetiili või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske maksakahjustus ja/või kolestaas.
- Prescanden'i 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).
- Lapsed alla 1 eluaasta (vt lõik 5.3).

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

### Neerukahjustus

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

Kui Prescanden'i kasutatakse neerukahjustusega hüpertensiivsetel patsientidel, on soovitatav regulaarselt jälgida kaaliumi- ja kreatiniinisaldust seerumis. Väga raske või lõppstaadiumis neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <15 ml/min) patsientidel on kogemus piiratud. Nendel patsientidel tuleb Prescanden'i annust ettevaatlikult tiitrida, põhjalikult jälgides vererõhku. Südamepuudulikkusega patsientide jälgimisel tuleb perioodiliselt hinnata neerufunktsiooni, eriti 75-aastastel või vanematel ning neerufunktsiooni häirega patsientidel. Prescanden'i annuse tiitrimisel on soovitatav jälgida kreatiniini- ja kaaliumisisaldust seerumis. Kliinilised uuringud südamepuudulikkusega patsientidel ei hõlmanud patsiente, kellel seerumi kreatiniini tase oli >265 mikromooli/l (>3 mg/dl).

### Südamepuudulikkuse ravi kombinatsioonis AKE inhibiitoriga

Kõrvaltoimete, eriti hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) risk võib suurened, kui Prescanden'i kasutatakse kombinatsioonis AKE inhibiitoriga (vt lõik 4.8). 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.

### Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

### Hemodialüüs

Dialüüsi käigus võib vererõhk olla eriti tundlik AT<sub>1</sub>-retseptorblokaadile, tingituna plasmamahu vähenemisest ja reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi aktiveerumisest. Seetõttu on hemodialüüsi patsientidel vaja Prescanden'i annust tiitrida ettevaatlikult ning põhjalikult jälgida vererõhku.

### Neeruarteri stenoos

Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi mõjustavad ravimid, sh angiotensiin II antagonistid (AIIRA-d), võivad bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ühe neeruarteri stenoosiga patsientidel suurendada kusihappe- ja kreatiniinisaldust veres.

### Neeru siirdamine

Kliinilised andmed Prescanden'i kasutamise kohta siirdatud neeruga patsientidel on piiratud.

### Hüpotensioon

Südamepuudulikkusega patsientidel võib ravi ajal Prescanden'iga tekkida hüpotensioon. See võib tekkida ka hüpertensiivsetel intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega patsientidel, nt neil, kes saavad suuri diureetikumide annuseid.

Ravi tuleb alustada ettevaatlikult ning püüda korrigeerida hüpovolemia.

### Anesteesia ja kirurgia

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

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

Nagu teiste vasodilataatoritega, on hemodünaamiliselt olulise aordi- või mitraalklapi stenoosiga või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul vajalik eriline ettevaatus.

#### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad läbi reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi pärssimise. Seetõttu ei ole Prescanden'i kasutamine selles populatsioonis soovitatav.

#### Hüperkaleemia

Prescanden'i kasutamine koos kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate lisandite ja soolaasendajate või teiste kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (nt hepariin, kotrimoksasool, mis on tuntud ka kui trimetoprim/sulfametoksasool)) võib viia hüpertensiivsetel patsientidel kaaliumi kontsentratsiooni tõusule vereseerumis. Vajadusel tuleb jälgida kaaliumisisaldust.

Südamepuudulikkusega patsientidel võib ravi ajal Prescanden'iga tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on kaaliumitaseme perioodiline jälgimine.

AKE inhibiitori, kaaliumisäästva diureetikumi (nt spironolaktoon) ja Prescanden'i kombinatsiooni ei soovitata kasutada ning seda võiks kaalutleda vaid pärast kasu ja riski suhte hoolikat hindamist.

#### Üldised hoiatused

Patsientidel, kellel veresoonekonna toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi aktiivsusest (nt südame raske paispuudulikkusega või neeruhaigusega, kaasa arvatud neeruarteri stenoosiga patsiendid), on seda süsteemi mõjutavate teiste ravimite kasutamist seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria või harvemini ka ägeda neerupuudulikkusega. Võimalikku samasugust toimet ei saa välistada ka AIIRA-de kasutamisega. Nagu iga hüpertensioonivastase ravimi puhul, võib vererõhu ülemäärane langus isheemilise kardiopaatia või isheemilise aju-veresoonte haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

Kandesartaani vererõhku langetavat toimet võib tugevdada teiste antihüpertensiivsete ravimite kasutamine kas vererõhu langetamise või muul näidustustel.

#### Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA-d) ei tohi alustada raseduse ajal. Juhul, kui ravi jätkamist AIIRA-dega peetakse hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal on kindlaks määratud. Raseduse tuvastamisel tuleb ravi AIIRA-dega kohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse ravivõimalusega (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

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

#### Kasutamine lastel, sealhulgas neerukahjustusega patsiendid

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

Võimaliku intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega lastel (nt diureetikumidega ravitavad patsiendid, eriti halvenenud neerufunktsiooni korral) tuleb ravi Prescanden'iga alustada hoolika

arstliku järelevalve all ja kaaluda üldiselt kasutatavatest väiksemate algannuste kasutamist (vt lõik 4.2).

#### *Erihoiatused seoses abiainetega*

See ravim sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoos-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühe tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kliinilistes farmakokineetilistes uuringutes on uuritud järgmisi ravimeid:

hüdroklorotiasiid, varfariin, digoksiin, suukaudsed rasestumisvastased vahendid (nt etinüülöstradiol/levonorgestreel), glibenklamiid, nifedipiin ja enalapriil. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid nende ravimitega ei ole leitud.

Kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate ning teiste ravimite (nt hepariin) samaaegne kasutamine võib suurendada kaaliumisisaldust. Vajadusel tuleb jälgida kaaliumisisaldust (vt lõik 4.4).

#### *Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad koos AIIRA-de, AKE inhibiitorite või aliskireeniga*

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

Liitiumi kasutamisel koos AKE inhibiitoritega on teatatud seerumi liitiumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöördumast tõusust. Sarnane toime võib esineda AIIRA-de kasutamisel. Kandarsartaani ei soovitata liitiumiga koos kasutada. Kui see kombinatsioon osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust.

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

Sarnaselt AKE inhibiitoritele võib AIIRA-de ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete samaaegne kasutamine suurendada neerufunktsiooni halvenemise riski, sealhulgas võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeriski, samuti tõsta kaaliumitaset seerumis, eriti patsientidel, kellel eelnevalt oli langenud neerufunktsioon. Nende ravimite omavahelisel kombineerimisel tuleb olla ettevaatlik, eriti eakatel patsientidel. Patsiendid peavad tarbima piisavalt vedelikku ning kombineeritud ravi alustamisel ning perioodiliselt ravi jooksul on vajalik jälgida neerufunktsiooni.

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanud patsientidel.

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

##### Rasedus

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

Epidemioloogilised andmed teratogeensuse riski kohta pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole lõplikud, siiski ei saa välistada väikest riski tõusu. Nii kaua kui puuduvad

kontrollitud epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori inhibiitoritega (AIIRA-d) seotud riski kohta, võivad selle ravimiklassi puhul olla sarnased riskid. Kui jätkuvat AIIRA ravi peetakse hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal on kindlaks määratud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-ga kohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivse ravivõimalusega.

Ravi AIIRA-ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab teadaolevalt toksilisust inimlootel (neerufunktsiooni langus, oligohüdratsioon, kolju aeglasem luustumine) ja toksilisust vastündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

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

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

#### Imetamine

Kuna Prescanden'i kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal ei ole andmeid, ei ole Prescanden'i kasutamine soovitatav ning tuleks eelistada alternatiivseid ravivõimalusi, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini välja selgitatud, eelkõige vastündinu või enneaegse imiku imetamisel.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kandesartaani toime kohta autojuhtimise ja masinate kasutamise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski tuleb arvesse võtta, et Prescanden'i ravi ajal võib aeg-ajalt tekkida pearinglus või nõrkus.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Hüpertensiooni ravi

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

Hüpertensiooniga patsientidel läbiviidud kliiniliste uuringute summeeritud andmete põhjal määratleti kandesartaantsileksetiili kõrvaltoimetena need kõrvaltoimed, mida esines vähemalt 1% rohkem kui platseeborühmas. Selle määratluse järgi olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks pearinglus/vertiigo, peavalu ja hingamisteede nakkused.

Allpoololevas tabelis on toodud kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsest kogemusest saadud kõrvaltoimed.

Lõigus 4.8 kasutatud tabelites on esinemissagedused määratletud järgmiselt:

väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10000$ ).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Hingamisteede nakkused
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 Teadmata	Iiveldus Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Maksaensüümide aktiivsuse tõus, maksafunktsiooni häired või hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga harv	Angioödeem, lööve, urtikaaria, sügelus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga harv	Seljavalu, liigesevalu, lihasevalu
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Neerukahjustus, sh neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4).

#### *Muutused laboratoorses näitajates*

Üldjuhul kandesartaantsileksetiil ei mõjuta kliiniliselt olulisi rutiinseid laboratoorseid näitajaid. Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi inhibiitoritega on esinenud hemoglobiinisalduse vähest langust. Prescanden'i kasutataval patsientidel ei ole laboratoorsete näitude rutiinne jälgimine vajalik. Neerukahjustusega patsientidel oleks siiski soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi- ja kreatiniinisaldust 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 kõikide erinevate organsüsteemi klasside kõrvaltoimeid esines lastel sageli või aeg-ajalt. Kuigi laste ja noorukite kõrvaltoimete profiil ja raskusaste on sarnane täiskasvanute omale (vt tabel ülal), on kõikide kõrvaltoimete esinemissagedus suurem, eriti järgmistel:

- 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 ( $> 1/10$ ) 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;
- Siinusrütmia, nasofarüngiit 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.

#### *Südamepuudulikkuse ravi*

Kõrvaltoimete profiil kandesartaantsileksetiili kasutamisel südamepuudulikkusega patsientidel oli vastavuses ravimi farmakoloogiliste omadustega ning patsientide tervisliku seisundiga. CHARM kliinilises uuringus, kus võrreldi kandesartaantsileksetiili annustes kuni 32 mg ( $n=3803$ ) platseeboga ( $n=3796$ ), katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu 21,0% patsientidest kandesartaantsileksetiili rühmas ning 16,1% platseeborühmas. Kõige sagedasemad teatatud kõrvaltoimed olid hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerukahjustus. Need kõrvaltoimed esinesid kõige sagedamini üle 70-aastastel patsientidel, diabeetikutel või patsientidel, kes said teisi ravimeid, mis mõjutavad reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi, eelkõige AKE inhibiitorid ja/või spironolaktoon.

Allpoololevas tabelis on toodud kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsest kogemusest saadud kõrvaltoimed.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperkaleemia
	Väga harv	Hüponatreemia
Närvsüsteemi häired	Väga harv	Peeringlus, peavalu
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga harv	Köha
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon
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, urtikaaria, sügelemine
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga harv	Seljavalu, liigesevalu, lihasevalu
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerukahjustus, sh neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4).

#### *Muutused laboratoorseses näitajates*

Südamepuudulikkusega patsientide ravimisel Prescanden'iga on sagedased kõrvaltoimed hüperkaleemia ja neerukahjustus. Soovitav on regulaarselt jälgida kreatiniini- ja kaaliumisisaldust 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 peapainetus. Üksikute üleannustamise (kuni 672 mg kandesartaantsileksetiili) juhtude puhul kulges patsiendi taastumine tuisistusteta.

### Ravi

Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkides tuleb alustada sümptomaatilist ravi ja jälgida patsiendi elutähtsaid näitajaid. Patsient tuleb asetada selili, jalad kõrgemale tõstetud. Kui sellest ei piisa, tuleb plasmamahtu suurendada infusiooni teel, näiteks üle kanda füsioloogilist lahust. Kui eeltoodud abinõud ei osutu küllaldaseks, võib manustada sümptomimeetilisi ravimeid.

Kandesartaantsileksetiili ei ole võimalik eemaldada organismist hemodialüüsi teel.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II antagonistid  
ATC-kood: C09CA06.

#### Toimemehhanism

Angiotensiin II on reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemis toimiv primaarne vasoaktiivne hormoon, mis omab olulist rolli hüpertensiooni, südamepuudulikkuse ja teiste kardiovaskulaarsete häirete tekkes. Tal on roll ka sihtorganite hüpertroofia ja kahjustuste patogeneesis. Angiotensiin II peamised füsioloogilised toimed, nagu vasokonstriksioon, aldosterooni stimulatsioon, soola ja vee homöostaasi regulatsioon ning raku kasvu stimulatsioon, on vahendatud 1. tüüpi (AT<sub>1</sub>) retseptorite kaudu.

Kandesartaantsileksetiil on eelravim suu kaudu manustamiseks. Seedetraktist imendumisel muudetakse see estri hüdrolüüsi teel kiiresti aktiivseks ravimiks kandesartaaniks. Kandesartaan on AIIIRA, mis on selektiivne AT<sub>1</sub> retseptorite suhtes, seondudes tugevasti retseptoriga ning dissotsieerudes sealt aeglaselt. Kandesartaanil puudub agonistlik toime.

#### Farmakodünaamilised toimed

Kandesartaan ei inhibeeri AKE-t, mis muudab angiotensiin I angiotensiin II-ks ja lammutab bradükiniini. Puudub toime AKE-le, bradükiniinile ja substants P-le. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus võrreldi kandesartaantsileksetiili ja AKE inhibiitoreid, oli köha esinemissagedus kandesartaantsileksetiili saanud patsientide rühmas väiksem. Kandesartaan ei seondu ega blokeeri

teiste kardiovaskulaarses regulatsioonis oluliste hormoonide retseptoreid ega ioonkanaleid. Angiotensiin II (AT<sub>1</sub>) retseptorite antagonismi tulemus on annusest sõltuv reniinitaseme ning angiotensiin I ja angiotensiin II sisalduse tõus ning aldosterooni sisalduse langus vereplasmas.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### 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 manustamisejärgse vererõhu liiga suure languse või ravi katkestamisejärgse tagasilöögiefekti kohta andmed puuduvad.

Pärast kandesartaantsileksetiili ühekordse annuse manustamist kujuneb antihüpertensiivne 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 väike annuse suurendamisel 16 mg-lt 32 mg-ni. Mõnedel patsientidel võiks oodata keskmisest suuremat toimet, arvestades nende individuaalset eripära. Kandesartaantsileksetiili manustamine üks kord ööpäevas kindlustab tõhusa ja sujuva vererõhu languse rohkem kui 24 tunniks, kusjuures annustamiskordade vahel toime maksimumi ja miinimumi erinevused on väikesed. Kandesartaani ja losartaani antihüpertensiivset toimet ja taluvust võrreldi kahes randomiseeritud topeltpimedas uuringus, milles osales 1268 kerge kuni keskmise raskusega hüpertensiooniga patsienti. Vererõhu languse madalaim tase (süstoolne/diastoolne) oli 13,1/10,5 mmHg kui manustati kandesartaantsileksetiili 32 mg üks kord ööpäevas ning 10,0/8,7 mmHg kui manustati losartaankaaliumi üks kord ööpäevas (vererõhulanguse erinevus 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Kandesartaantsileksetiili kasutamine koos hüdroklorodiasiidiga annab täiendava vererõhu languse. Antihüpertensiivse toime tugevnemist on täheldatud ka kandesartaantsileksetiili koosmanustamisel amlodipiini või felodipiiniga.

Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi blokeerivate ravimite toime mustanahalistel on vähem väljendunud (sest nende reniinitase on madal) kui mittemustanahalistel patsientidel. See kehtib ka kandesartaani kohta. Avatud kliinilises uuringus 5156 diastoolse hüpertensiooniga patsiendil täheldati mustanahalistel patsientidel kandesartaanraviga oluliselt väiksemat vererõhu langust kui mittemustanahalistel patsientidel (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Kandesartaan suurendab renaalset verevoolu ja glomerulaarfiltratsiooni kiirust kas ei mõjuta või suurendab seda, kuigi neeru vaskulaarne resistentsus ja filtratsioonifraktsioon vähenevad. Kolm kuud kestnud kliinilises uuringus II tüüpi diabeediga ja mikroalbuminuuriaga hüpertensiivsetel patsientidel kandesartaanravi vähendas valgu eritumist uriiniga (albumiini/kreatiniini suhet keskmiselt 30% võrra, 95% CI 15...42%). Praegu ei ole andmeid kandesartaani toime kohta diabeetilise nefropaatia progresseerumisel.

Randomiseeritud kliinilises uuringus kerge kuni keskmise raskusega hüpertensiooniga 4937 eaka patsiendiga (vanus 70...89 aastat, neist 80-aastased või vanemad 21%) manustati kandesartaantsileksetiili annuses 8...16 mg (keskmine annus 12 mg) 1 kord ööpäevas keskmiselt 3,7 aasta vältel ning hinnati 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 mmHg tasemele 145/89 mmHg kandesartaantsileksetiili rühmas ja algtasemelt 167/90 mmHg tasemele 149/82 mmHg kontrollrühmas. Rühmade vahel puudus statistiline erinevus esmase lõpptulemuse, raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste (kardiovaskulaarne suremus, mittefataalsed insuldid ja mittefataalsed müokardiinfarkt) osas. 1000 patsient-aasta kohta oli kandesartaani rühmas 26,7 juhtu ning kontrollrühmas 30,0 juhtu (suhteline risk 0,89, 95% CI 0,75 kuni 1,06;  $p = 0,19$ ).

#### Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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 monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

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

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

### *Lapsed*

Kahes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises neljanädalases annusevahemike uuringus hinnati kandesartaani antihüpertensiivset toimet hüpertensiivsetel lastel vanuses 1...6 aastat ja 6...17 aastat.

Lapsed vanuses 1...6 aastat (93 patsienti, neist 74% neeruhaigusega) randomiseeriti saama kandesartaantsileksetiili suukaudset suspensiooni annuses 0,05, 0,2 või 0,4 mg/kg üks kord ööpäevas. Annuse toime esmane analüüsimeetod oli süstoolse vererõhu langus. Kõigi kolme kandesartaantsileksetiili annusega langesid süstoolne vererõhk ja diastoolne vererõhk võrreldes algväärtustega 6,0/5,2...12,0/11,1 mmHg. Et platseeborühma ei olnud, ei ole toime tegelik ulatus vererõhule kindel, mistõttu on raske anda selles vanuserühmas lõplikku hinnangut kasulikkuse ja riski suhtele.

Lapsed vanuses 6...17 aastat: 240 patsienti randomiseeriti kas platseebo- või väikese, keskmise või suure kandesartaantsileksetiili annuse rühmadesse suhtes 1 : 2 : 2 : 2. Alla 50 kg kaaluvad lapsed said kandesartaantsileksetiili annuses 2, 8 või 16 mg üks kord ööpäevas. Üle 50 kg kaaluvad lapsed said 4, 16 või 32 mg kandesartaantsileksetiili ööpäevas. Koondannustes vähendas kandesartaan süstoolset vererõhku istudes 10,2 mmHg ( $P < 0,0001$ ) ja diastoolset vererõhku istudes ( $P = 0,0029$ ) 6,6 mmHg võrreldes algväärtustega. Süstoolne vererõhk istudes langes samuti platseeborühmas 3,7 mmHg ( $p = 0,0074$ ) ja diastoolne vererõhk istudes 1,8 mmHg ( $p = 0,0992$ ) võrreldes algväärtustega. Vaatamata tugevale platseeboefektile andsid kõik individuaalsed kandesartaaniannused (ja koondannus) oluliselt tugevama efekti kui platseebo. Alla ja üle 50 kg kaaluvatel lastel saavutati vererõhu languses maksimaalne ravivastus vastavalt annustega 8 mg ja 16 mg, pärast seda saabus toime platoo.

Uuringusse kaasatud patsientidest 47% olid mustanahalised ja 29% tütarlapsed; keskmine vanus  $\pm$ SD oli 12,9  $\pm$ 2,6 aastat. 6...17-aastaste hulgas ilmnes mustanahalistel patsientidel tendents nõrgemaks toimeks võrreldes mitte mustanahaliste patsientidega.

### *Südamepuudulikkus*

CHARM-uuringu (*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 (KSP) patsientidel koosnes kolmest eraldiseisvast uuringust: *CHARM-Alternative* (n=2028) patsientidel, kellel LVEF  $\leq$ 40%, kes ei saanud kaasuvat ravi AKE inhibiitoriga selle ravi talumatuse tõttu (peamiselt köha esinemise tõttu, 72%), *CHARM-Added* (n=2548) patsientidel, kellel LVEF  $\leq$ 40% ning kes said kaasuvat ravi AKE inhibiitoriga ning *CHARM-Preserved* (n=3023) patsientidel, kellel LVEF  $>$ 40%. Kroonilise südamepuudulikkuse raviks optimaalsete näitajate alusel patsiendid randomiseeriti platseebo- või kandesartaantsileksetiili gruppi (annuse tiitrimine alates 4 mg või 8 mg üks kord ööpäevas kuni 32 mg üks kord ööpäevas või kuni kõrgeima talutud annuseni, keskmine annus 24 mg) ning jälgiti mediaanselt 37,7 kuud. Pärast 6-kuulist ravi kasutasid 89% patsientidest kandesartaantsileksetiili ja neist 63% 32 mg annust.

*CHARM-Alternative* uuringus oli kardiovaskulaarse suremuse või kroonilisest südamepuudulikkusest tingitud esmase hospitaliseerimise koondtulemusnäitaja märkimisväärselt vähenenud kandesartaani grupis võrreldes platseebogrupiga, riski suhe (HR) 0,77 (95% CI 0,67 kuni 0,89  $p<$ 0,001). Selle alusel on suhteline riski langus 23%. Sellise lõppnäitaja saavutas 33,0% (95% CI: 30,1 kuni 36,0) kandesartaani patsientidest ja 40,0% (95% CI: 37,0 kuni 43,1) platseebo patsientidest, absoluutne erinevus 7,0% (95% CI: 11,2 kuni 2,8). Uuringu käigus tuli ravida 14 patsienti, vältimaks ühe patsiendi surma kardiovaskulaarse tüsistuse tõttu või hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu. Üldsoremuse või kroonilise südamepuudulikkuse tõttu esmase hospitaliseerimise koondtulemusnäitaja oli samuti märkimisväärselt langenud kandesartaani grupis HR 0,80 (95% CI 0,70 kuni 0,92  $p=$ 0,001). Sellise lõppnäitaja saavutas 36,6% (95% CI: 33,7 kuni 39,7) kandesartaani patsientidest ja 42,7% (95% CI: 39,6 kuni 45,8) platseebo patsientidest, absoluutne erinevus 6,0% (95%CI: 10,3 kuni 1,8).

Koondtulemusnäitaja mõlemad komponendid nii suremus kui haigestumus (kroonilise südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine) toetasid kandesartaani soodsat toimet. Kandesartaantsileksetiiliga ravi tulemusena paranes NYHA klass ( $p=$ 0,008).

*CHARM-Added* uuringus oli kardiovaskulaarse suremuse või kroonilisest südamepuudulikkusest tingitud esmase hospitaliseerimise koondtulemusnäitaja märkimisväärselt vähenenud kandesartaani grupis võrreldes platseebogrupiga, riski suhe (HR) 0,85 (95% CI 0,75 kuni 0,96  $p=$ 0,011). Selle alusel on suhteline riski langus 15%. Sellise lõppnäitaja saavutas 37,9% (95%CI: 35,2 kuni 40,6) kandesartaani patsientidest ja 42,3% (95%CI: 39,6 kuni 45,1) platseebo patsientidest, absoluutne erinevus 4,4% (95% CI: 8,2 kuni 0,6).

23 patsienti vajasis uuringu käigus ravi, vältimaks ühe patsiendi surma kardiovaskulaarse tüsistuse tõttu või hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu. Üldsoremuse või kroonilise südamepuudulikkuse tõttu esmase hospitaliseerimise koondtulemusnäitaja oli samuti kandesartaani grupis märkimisväärselt langenud, HR 0,87 (95% CI 0,78 kuni 0,98  $p=$ 0,021). Sellise lõppnäitaja saavutas 42,2% (95% CI: 39,5 kuni 45,0) kandesartaani patsientidest ja 46,1% (95% CI: 43,4 kuni 48,9) platseebo patsientidest, absoluutne erinevus 3,9% (95% CI: 7,8 kuni 0,1). Koondtulemusnäitaja mõlemad komponendid nii suremus kui haigestumus toetasid kandesartaani soodsat toimet. Kandesartaantsileksetiiliga ravi tulemusena paranes NYHA klass ( $p=$ 0,020).

*CHARM-Preserved* uuringus kardiovaskulaarse suremuse või kroonilisest südamepuudulikkusest tingitud esmase hospitaliseerimise koondtulemusnäitaja statistiliselt olulist vähenemist ei täheldatud, HR 0,89 (95% CI 0,77 kuni 1,03  $p=$ 0,118).

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

Kandesartaani soodsad toimed ei sõltu vanusest, soost ega kaasuvast ravist. Kandesartaan oli efektiivne ka patsientidel, kes samaaegselt võtsid nii beetablokaatoreid kui AKE inhibiitoreid ning soodne toime saavutati sõltumata sellest, kas patsiendid kasutasid või ei kasutanud AKE inhibiitoreid ravijuhistes ettenähtus soovitatud annuses.

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

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine ja jaotumine

Suu kaudu manustamise järgselt muutub kandesartaantsileksetiil aktiivseks ravimiks kandesartaaniks. Pärast kandesartaantsileksetiili lahuse suukaudset manustamist on kandesartaani absoluutne biosaadavus ligikaudu 40%. Tabletina manustatud ravimi sama annuse suhteline biosaadavus on ligikaudu 34%. Seega on manustatud tableti absoluutne biosaadavus ligikaudu 14%.  $C_{\max}$  (keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon) saabub 3...4 tundi pärast tableti manustamist. Annuste korral, mis langevad terapeutilisse vahemikku, suureneb kandesartaani kontsentratsioon seerumis lineaarselt koos annuse suurenemisega. Kandesartaani farmakokineetika ei sõltu patsiendi soost. Toit ei mõjuta oluliselt kandesartaani seerumikontsentratsiooni kõvera aluse pindala (AUC) suurust. 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 sapi kaudu ning ainult väike osa elimineeritakse pärast metaboliseerumist maksas (CYP2C9). Olemasolevad koostoime uuringud ei näidanud ravimi toimet CYP2C9-le ja CYP3A4-le. Põhinedes *in vitro* andmetele 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. Korduv manustamine ei põhjusta kumulatsiooni.

Kandesartaani üldine plasmakliirens on ligikaudu 0,37 ml/min/kg, kusjuures renaalne kliirens on ligikaudu 0,19 ml/min/kg. Kandesartaani renaalne eliminatsioon toimub nii glomerulaarfiltratsiooni kui ka aktiivse tubulaarsekretsiooni teel.  $^{14}\text{C}$ -ga märgistatud kandesartaantsileksetiili annuse suukaudsel manustamisel eritub uriiniga ligikaudu 26% annusest kandesartaanina ja 7% inaktiivse metaboliidina ning ligikaudu 56% annusest on avastatav roojas kandesartaanina ja 10% inaktiivse metaboliidina.

### Farmakokineetika erinevatel patsientide rühmadel

Eakatel (vanuses üle 65 aasta) patsientidel on noortega võrreldes kandesartaani  $C_{\max}$  ja AUC suurenenud vastavalt ligikaudu 50% ja 80%. Vererõhu muutus ja kõrvaltoimete esinemissagedus sama annuse Prescanden'i manustamise järgselt on noortel ja eakatel patsientidel siiski sarnased (vt lõik 4.2).

Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel korduva manustamise korral suurenesid kandesartaani  $C_{\max}$  ja AUC vastavalt ligikaudu 50% ja 70%, kuid  $t_{1/2}$  jäi samaks võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Raske neerukahjustusega patsientidel olid analoogsed muutused vastavalt ligikaudu 50% ja 110%. Raske neerukahjustusega patsientidel oli kandesartaani lõplik  $t_{1/2}$  ligikaudu kaks korda pikem. Hemodialüüsitavatel patsientidel oli kandesartaani AUC sarnane raske neerukahjustusega patsientide omale.

Kahes uuringus, kus osalesid kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsiendid, suurenes kandesartaani keskmine AUC ühes uuringus ligikaudu 20% ning teises uuringus 80% (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega patsientidega kogemus puudub.

#### *Lapsed*

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

1...6-aastased lapsed: 10 last kaaluga 10...25 kg said suukaudset suspensiooni üksikannuses 0,2 mg/kg.  $C_{max}$  ja AUC ei korreleerunud vanuse ega kehakaaluga.

Andmeid kliirensi kohta ei ole kogutud, seepärast on selles vanuserühmas kliirensi ja kehakaalu/vanuse võimalik korrelatsioon teadmata.

6...17-aastased lapsed: 22 last said tableti üksikannuses 16 mg.  $C_{max}$  ja AUC vanusega ei korreleerunud. Kehakaal aga paistab olevat olulises korrelatsioonis  $C_{max}$  ( $p = 0,012$ ) ja AUC ( $p = 0,011$ ) väärtustega. Andmeid kliirensi kohta ei ole kogutud, seepärast on selles vanuserühmas kliirensi ja kehakaalu/vanuse võimalik korrelatsioon teadmata.

Üle 6-aastastel lastel oli ekspositsioon sarnane sama annuse saanud täiskasvanute omaga.

Alla üheaastastel 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 punaverenäitajate langust (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit). Kandesartaani põhjustatud toime neerudele (nt interstitsiaalne nefriit, neerutorukeste distensioon ja basofiilsus; plasma kusiaine- ja kreatiniinisalduse tõus) võib olla teisene ning põhjustatud kandesartaani vererõhku langetavast toimest, mis põhjustas neerude perfusiooni häire. Lisaks sellele põhjustas kandesartaan jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat. Need muutused leiti olevat põhjustatud kandesartaani farmakoloogilisest toimest. Inimestel kasutatavate kandesartaani raviannuste puhul neerude jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasia/hüpertroofia ei ole asjakohane.

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

Prekliinilistes uuringutes normotensiivsetel vastsündinud ja noortel rottidel põhjustas kandesartaan kehamassi ja südame massi vähenemist. Nagu täiskasvanud loomade puhul, arvatakse need toimed tulenevat kandesartaani farmakoloogilisest toimest. Kokkupuutel kandesartaani väikseima annusega 10 mg/kg oli ravimisisaldus 12...78 korda suurem kui 1...6-aastastel lastel, kes said kandesartaantsileksetiili annuses 0,2 mg/kg, ja 7...54 korda suurem kui 6...17-aastastel lastel, kes said kandesartaantsileksetiili annuses 16 mg. Et nendes uuringutes ei tuvastatud mitte mingil tasemel ühtegi täheldatud toimet, on südame massile mõjuvate toimete ohutuspiirid ja leiu kliiniline tähtsus teadmata.

*In vivo* ja *in vitro* mutageensuse ja klastogeensuse uuringud näitavad, et kandesartaanil ei ole kliinilise kasutamise tingimustes mutageenseid ega klastogeenseid toimeid.

Puuduvad tõendid kartsinogeensuse kohta.

Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteem mängib üsasiseses neerude arengus tähtsat osa. Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi blokaad põhjustab väga noortel hiirtel kõrvalekaldeid neerude arengus. Otseselt reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi toimivate ravimite manustamine võib

muuta neerude normaalsed arengut. Seepärast ei tohi alla üheaastastele lastele Prescanden'it manustada (vt lõik 4.3).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiained**

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Povidoon K-30

Karrageen

Kroskarmelloosnaatrium

Magneesiumstearaat

Punane raudoksiid (E172) (ainult 8 mg, 16 mg ja 32 mg tabletid)

Titaandioksiid (E171) (ainult 8 mg, 16 mg ja 32 mg tabletid)

### **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.

Säilitustingimused pärast pudeli esmast avamist: hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

#### 4 mg, 8mg ja 16 mg tabletid

Al/Al blisterpakend: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletti.

Al/Al üheaannuseline perforeeritud blisterpakend: 50 x 1 tabletti.

Al/Al niiskusvastase ainega blisterpakend: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletti.

Al/Al niiskusvastase ainega üheaannuseline perforeeritud blisterpakend: 50 x 1 tabletti.

HDPE pudel koos PP korgi ja niiskusvastase aine silikageeliga: 30, 100, 120, 500 tabletti.

#### 32 mg tabletid

Al/Al blisterpakend: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletti.

Al/Al niiskusvastase ainega blisterpakend: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletti.

HDPE pudel koos PP korgi ja niiskusvastase aine silikageeli: 30, 100, 500 tabletti.

Tähelepanu! HDPE pudel sisaldab niiskusvastast ainet. Mitte alla neelata.

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  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Prescanden 4 mg: 642609  
Prescanden 8 mg: 642709  
Prescanden 16 mg: 642409  
Prescanden 32 mg: 642509

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.08.2009  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.01.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

November 2018