

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atacand Plus, 16 mg/12,5 mg tabletid  
Atacand Plus, 32 mg/12,5 mg tabletid  
Atacand Plus, 32 mg/25 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Atacand Plus 16 mg/12,5 mg tablett sisaldab 16 mg kandesartaantsileksetiili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Taedaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 68 mg laktoosmonohüdraati.

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

Taedaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 148,5 mg laktoosmonohüdraati.

Üks Atacand Plus 32 mg/25 mg tablett sisaldab 32 mg kandesartaantsileksetiili ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Taedaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 136 mg laktoosmonohüdraati.

INN. *Candesartanum, hydrochlorothiazidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

Atacand Plus 16 mg/12,5 mg on virsikuvärvi 4,5 mm x 9,5 mm ovaalsed kaksikkumera kujuga tabletid poolitusjoonega mõlemal küljel ja ühel küljel märgistus A/CS.

Atacand Plus 32 mg/12,5 mg on kollased 6,5 mm x 11 mm ovaalsed kaksikkumera kujuga tabletid poolitusjoonega mõlemal küljel ja ühel küljel märgistus A/CJ.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Atacand Plus 32 mg/25 mg on roosad 6,5 mm x 11 mm ovaalsed kaksikkumera kujuga tabletid poolitusjoonega mõlemal küljel ja ühel küljel märgistus A/CD.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanud patsientidel, kellel kandesartaantsileksetiili või hüdroklorotiasiidi monoterapia ei taga piisavat vererõhu langust.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine hüpertensiooni korral

Atacand Plusi soovitatav annus on 1 tablett 1 kord ööpäevas.

Soovitatav on annust tiitrida üksikute toimeainete kaupa (kandesartaantsileksetiil ja hüdroklorotiasiid). Otsest vahetust monoterapialt ravile Atacand Plusiga võib kaaluda kliinilise vajaduse korral. Eelneva hüdroklorotiasiidi monoterapiaga korral on soovitatav kandesartaantsileksetiili annust tiitrida. Atacand Plusi võib kasutada patsientidel, kelle vererõhk ei ole optimaalselt kontrollitav kandesartaantsileksetiili või hüdroklorotiasiidi monoterapiaga või Atacand Plusi väiksemate tugevustega.

Enamus antihüpertensiivsest toimest saavutatakse tavaliselt ravi esimese 4 nädala jooksul.

### Erirühmad

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

#### *Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega patsiendid*

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

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kehapindalast (BSA)) soovatakse annust tiitrida.

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

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientidel on soovitatav kandesartaantsileksetiili annust tiitrida.

Raske maksakahjustusega ja/või kolestaasiga patsientidel on Atacand Plus vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Lapsed

Atacand Plusi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...18 eluaastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Atacand Plusi võib võtta toidukordadest sõltumata.

Toit ei mõjuta kandesartaani biosaadavust.

Hüdroklorotiasiidi ja toidu vahel ei ole kliiniliselt olulist koostoimet.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete, sulfoonamiidi derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat.

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

Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA).

Raske maksakahjustus ja/või kolestaas.

Refraktaarne hüpokaleemia ja hüperkaltseemia.

Podagra.

Atacand Plusi 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-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad*

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

##### *Neerukahjustus*

Nii nagu teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerivate ravimitega, võib ka Atacand Plus ravi saavatel tundlikel patsientidel oodata neerufunktsiooni muutusi (vt lõik 4.3).

##### *Neerutrantsplatsioon*

Atacand Plusi manustamise osas neerutrantsplatsiooniga haigetele on kogemust vähe.

##### *Neeruarteri stenoos*

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

##### *Intravaskulaarse veremahu vähenemine*

Intravaskulaarse veremahu vähenemise ja/või naatriumitaseme langusega haigetel võib sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate ravimitega tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Seetõttu ei soovitata Atacand Plusi kasutada enne nende seisundite korrigeerimist.

##### *Anesteesia ja kirurgia*

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

##### *Maksakahjustus*

Häirunud maksafunktsiooni või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleb tiasiiddiureetikume ettevaatusega kasutada, kuna ka väiksemad vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häired võivad soodustada maksakooma arengut. Puuduvad kliinilised kogemused Atacand Plus tablettide kasutamisel maksakahjustusega patsientidel.

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

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

##### *Primaarne hüperaldosteronism*

Primaarse hüperaldosteronismiga patsientidel ei teki tavaliselt ravivastust vererõhku langetavatele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise kaudu. Seetõttu ei ole Atacand Plus tablettide kasutamine soovitatav.

##### *Elektrolüütide tasakaalu häired*

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

Tiasiiddiureetikumid võivad langetada kaltsiumi eritumist uriiniga ning see võib põhjustada ajutist ja kergelt kaltsiumi kontsentratsiooni suurenemist seerumis. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla peidetud hüperparatüreoidismi tunnuseks. Enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist tuleb ravi tiasiididega katkestada.

Hüdroklorotiasiid suurendab annusest sõltuvalt kaaliumi eritumist uriiniga ning see võib põhjustada hüpokaleemiat. Kombinatsioonis kandesartaantsileksetiiliga näib see hüdroklorotiasiidi toime vähem väljenduvat. Hüpokaleemia risk võib olla tõusnud maksatsirroosiga patsientidel, patsientidel, kelle diureesi forsseeritakse, elektrolüütide puuduliku suukaudse manustamise korral ning samaaegsel kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) ravil olevatel patsientidel.

Ravi kandesartaantsileksetiiliga võib tekitada hüperkaleemiat, eriti südamepuudulikkuse ja/või neerukahjustuse korral. Atacand Plusi manustamine koos AKE inhibiitorite, aliskireeni, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide või soolaasendajatega või teiste seerumi kaaliumitaset tõsta võivate ravimitega (nt hepariinnaatrium, ko-trimoksasool ehk trimetoprim/sulfametoksasool) võib põhjustada seerumi kaaliumisisalduse tõusu. Vastavalt vajadusele tuleb kaaliumi taset seerumis jälgida.

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

#### *Metaboolsed ja endokriinsed toimed*

Ravi tiasiiddiureetikumiga võib vähendada glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada antidiabeetiliste ravimite, sh insuliini, annuse korrigeerimine. Tiasiidravi ajal võib latentne suhkurtõbi manifesteeruda. Tiasiiddiureetikumiraviga on seostatud ka kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu. Siiski täheldati Atacand Plusis sisalduvate annuste puhul ainult minimaalseid toimeid. Tiasiiddiureetikumid tõstavad seerumi kusihahe kontsentratsiooni, mis võib tundlikel patsientidel esile kutsuda podagra.

#### *Valgustundlikkus*

Tiasiiddiureetikumide kasutamise ajal on täheldatud valgustundlikkust (vt lõik 4.8).

Valgustundlikkuse reaktsiooni ilmnemisel on soovitatav ravi katkestada. Kui ravi taasalustamine on vältimatu, on soovitatav katta päikesele või kunstlikule UV-kiirgusele eksponeeritud nahapinda.

#### *Mittemelanoomne nahavähk*

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

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente tuleb teavitada mittemelanoomse nahavähi tekkimise riskist ja soovitada regulaarselt kontrollida oma nahka uute nahakahjustuste suhtes ning kõikidest kahtlastest nahamuutustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsiente informeerima võimalikest ennetusmeetmetest, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kokkupuute korral kasutama asjakohaseid kaitsevahendeid. Kahtlaseid nahakahjustusi tuleb kohe uurida, sealhulgas tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientidel, kellel on eelnevalt olnud mittemelanoomne nahavähk, tuleb hüdroklorotiasiidi kasutamist hoolikalt kaaluda (vt lõik 4.8).

#### *Üldine*

Patsientidel, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad valdavalt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkusega või kaasneva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga haiged), on seda süsteemi mõjutavate ravimite, sh angiotensiin II retseptorite antagonistide kasutamise korral täheldatud ägedat hüpotensiooni, asoteemiat, oliguuriat või, harva, ägedat neerupuudulikkust. Sarnaselt kõikide antihüpertensiivsete ravimitega võib ülemäärane vererõhu langus kutsuda esile südame isheemiatõvega või aterosklerootilise tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel südamelihase infarkti või ajuinsuldi.

Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidile võivad tekkida patsientidel, kellel anamneesis esineb allergia või bronhiaalastma või mitte, kuid tõenäolisemalt sellise anamneesiga patsientidel. Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on teatatud süsteemse erütematoosse luupuse juhtude ägenemisest või aktiveerumisest.

Atacand Plusi antihüpertensiivset toimet võib soodustada teiste vererõhuravimite kasutamine.

Atacand Plus tabletid sisaldavad abiainena laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-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).

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

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

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

Atacand Plusi ja kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide või soolaasendajatega või teiste seerumi kaaliumitaset tõsta võivate ravimitega (nt hepariinnaatrium, ko-trimoksasool ehk trimetoprim/sulfametoksasool) samaaegsel kasutamisel võib tekkida hüperkaleemia. Vastavalt vajadusele tuleb kaaliumi taset seerumis jälgida (vt lõik 4.4).

Diureetikumide poolt põhjustatud hüpokaleemia ja hüpomagneseemia suurendavad digitaalsete glükosiidide ja antiarütmikumide võimalikku kardiotoksilist toimet. Seerumi kaaliumisisaldust tuleb regulaarselt jälgida Atacand Plusi koosmanustamisel nende preparaatidega ning järgmistele preparaatidega, mis võivad indutseerida *torsade de pointes* teket:

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

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

Angiotensiin II retseptori antagonisti ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüül-salitsüülhappe (>3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVA-d) samaaegsel manustamisel võib ilmneda vererõhku langetava toime nõrgenemine.

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

Kolestipool või kolestüramiin vähendavad hüdroklorotiasiidi imendumist.

Hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate lihasrelaksantide (nt tubokurariin) toimet.

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

Tiasiidid võivad suurendada diasoksiidi ja beetablokaatorite hüperglükeemilist toimet.

Antikolinergilised ained (nt atropiin, biperidiin) võivad suurendada tiasiiddiureetikumide biosaadavust seedeelundkonna motoorika ja maotühjenemise aeglustamise kaudu.

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkeohtu.

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

Koosmanustamine alkoholi, barbituraatide või anesteetikumidega võib süvendada posturaalset hüpotensiooni.

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

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

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

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

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

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).

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

##### Rasedus

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

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

Epidemioloogilised tõendid teratogeensuse riski kohta pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimese trimestri ajal ei ole lõplikud, kuid väikest riski tõusu ei saa välistada. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed AIIRA-dega seotud riski osas, võivad sarnased riskid olemas olla teistel samasse ravimiklassi kuuluvatel preparaatidel. Kui AIIRA ravi ei ole vältimatu, tuleb rasedust planeerivatel haigetel ravi AIIRA-dega vahetada alternatiivse antihüpertensiivse ravi vastu, mille 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, oligohüdrannion, 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).

#### *Hüdroklorotiasiid:*

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

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

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

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

### Imetamine

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

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

#### *Hüdroklorotiasiid:*

Hüdroklorotiasiidi eritub rinnapiima väikestes kogustes. Kõrgetes annustes tiasiidid põhjustavad tugevat diureesi ning võivad pärssida piima tootmist. Atacand Plusi kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Liiklusvahendeid juhtides või masinaid käsitsedes tuleb arvesse võtta asjaolu, et Atacand Plus ravi vältel võib aeg-ajalt esineda pearinglust või väsimust.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

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

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

Allpool olevas tabelis on toodud kandesartaantsileksetiili kõrvaltoimed, mis on esinenud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Hüpertensiivsetel patsientidel läbiviidud kliiniliste uuringute andmete summeerimisel määratleti kandesartaantsileksetiili kõrvaltoimetena need kõrvaltoimed, mida esines vähemalt 1% rohkem võrreldes platseeborühmaga.

Selles lõigus toodud tabelites on kõrvaltoimete esinemissagedus defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Hingamisteede infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Leukopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga harv	Hüperkaleemia, hüponatreemia
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus/vertiigo, peavalu
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga harv	Köha
Seedetrakti häired	Väga harv	Iiveldus
	Teadmata	Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Maksaensüümide aktiivsuse tõus, maksafunktsiooni häired või hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga harv	Angioödem, lööve, nõgestõbi, sügelus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga harv	Seljavalu, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Neerukahjustus, k.a neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4)

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

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Teadmata	Mittemelanoomne nahavähk (basaalrak-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	Leukopeenia, neutropeenia/agranulotsütoos, trombotsütopeenia, aplastiline aneemia, luuüdi depressioon, hemolüütiline aneemia.
Immuunsüsteemi häired	Harv	Anafülaktilised reaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperglükeemia, hüperurikeemia, elektrolüütide tasakaalu häired (k.a. hüponatreemia ja hüpokaleemia)
Psühhiaatrilised häired	Harv	Unehäired, depressioon, rahutus
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus, vertiigo
	Harv	Paresteesia
Silma kahjustused	Harv	Mööduv nägemise ähmastumine
	Teadmata	Äge müopia, äge suletudnurga glaukoom



Südame häired	Harv	Arütmiaid
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Posturaalne hüpotensioon
	Harv	Nekrotiseeruv angiit (vaskuliit, kutaanne vaskuliit)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Respiratoorne distress (k.a pneumoniit ja kopsuturse)
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Anoreksia, söögiisu kadumine, maolimaskestast ärritus, kõhulahtisus, kõhukinnisus
	Harv	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Harv	Ikterus (intrahepaatiline kolestaatiline kollatõbi)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve, urtikaaria, valgustundlikkus
	Harv	Toksiline epidermaalne nekrolüüs
	Teadmata	Süsteemne erütematoosne luupus Erütematoosse luupuse nahavorm
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Harv	Lihaskramp
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Glükosuuria
	Harv	Neerufunktsiooni häired ja interstitsiaalne nefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Nõrkus
	Harv	Palavik
Uuringud	Sage	Kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus seerumis
	Harv	Urea ja kreatiniini taseme tõus seerumis

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mittemelanoomne nahavähk: Epidemoloogiliste uuringute andmed näitavad kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mittemelanoomse nahavähi tekke vahel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

### *Sümptomid*

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

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

### *Ravi*

Atacand Plusi üleannustamise ravi kohta spetsiifilised andmed puuduvad. Siiski soovitatakse üleannustamise korral rakendada järgmisi meetmeid.

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

happe-aluse tasakaalu. Kui eelpool toodud meetmetest ei piisa, võib manustada sümpatomimeetilisi ravimeid.

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

#### Toimemehhanism

Angiotensiin II on 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 angiotensiin II retseptorite antagonist, mis seondub retseptoriga tugevalt ning dissotsieerub nõrgalt. Agonistlik toime puudub.

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

#### Mittemelanoomne nahavähk

Olemasolevad epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mittemelanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalarakk-kartsinoomi ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis sobitati vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontrollisikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguannuse (kumulatiivne annus  $\geq 50\,000$  mg) kohandatud šansside suhe basaalarakk-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31) lamerakk-kartsinoomi puhul. Nii basaalarakk-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse kasutatud annusega. Teine uuring näitas võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidi kasutamise vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati 63 067 kontrollisikuga, hinnates üldpopulatsioonis tekkinud uusi juhte riskiaja vältel. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~25 000 mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~100 000 mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt lõik 4.4).

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Randomiseeritud kliinilises uuringus (*SCOPE* s.o *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*) 4937 eaka kerge kuni keskmise raskusega hüpertensiooniga patsiendiga (vanus 70...89 aastat, 21%

≥80 a) hinnati kandesartaantsileksetiili 8...16 mg (keskmine annus 12 mg) üks kord ööpäevas mõju kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele keskmiselt 3,7 aasta jooksul. Patsiendid said raviks kandesartaani või platseebot ning vajadusel teisi antihüpertensiivseid preparaate. Kandesartaanrühmas langes vererõhk tasemelt 166/90 mmHg tasemele 145/80 mmHg ning kontrollrühmas tasemelt 167/90 mmHg tasemele 149/82 mmHg. Esmases tulemusnäitajas, tõsise kardiovaskulaarse sündmuse (kardiovaskulaarne suremus, mittefataalne insult ja mittefataalne müokardiinfarkt) sageduses ei leitud statistiliselt olulist erinevust. Kandesartaanrühmas ilmnes 26,7 sündmust 1000 patsientaasta kohta võrreldes 30 sündmusega 1000 patsientaasta kohta kontrollrühmas (suhteline risk 0,89, 95% usaldusvahemik 0,75...1,06, p=0,19).

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

Ulatuslikud kliinilised uuringud on näidanud, et hüdroklorotiasiidi pikaajaline ravi vähendab kardiovaskulaarset haigestumust ja suremust.

Kandesartaani ja hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivsed toimed on aditiivsed.

Atacand Plus kutsub kõrgeenenud vererõhuga haigetel esile tõhusa ja pikaajalise vererõhu languse ilma reflektorse südame löögisageduse suurenemiseta. Ei ole täheldatud tõsist või ülemääraast esimesele annusele järgnevat hüpotensiooni ega ravi lõpetamisele järgnevat vererõhu tõusu. Pärast Atacand Plus üksikannuse manustamist algab antihüpertensiivne toime tavaliselt 2 tunni jooksul. Pideva ravi korral saavutatakse enamuse vererõhu langusest 4 nädala vältel ning see püsib pikaajalise ravi vältel. Üks kord ööpäevas manustatud Atacand Plus tagab tõhusa ja sujuva vererõhu languse 24 tunni vältel ning vererõhkude erinevus ravimi maksimaalse toime ajal ja vahetult enne uue annuse manustamist on väike. Topeltpimedas randomiseeritud uuringus selgus, et üks kord ööpäevas manustatud Atacand Plus 16/12,5 mg tagab tõhusa ja sujuva vererõhu languse märksa paremini ning suuremal hulgal patsientidel kui kasutuselolev sarnane fikseeritud kombinatsioonravim, mis sisaldab losartaani 50 mg ja hüdroklorotiasiidi 12,5 mg.

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

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

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

Kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi toime tõhusus ei sõltu east ega soost.

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

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *Tel*misartan *Al*one and *in* combination with *Ramipril* *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) 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 monoteeraapiaga 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.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Kandesartaantsileksetiili ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei mõjuta kliiniliselt oluliselt kummagi toimeaine farmakokineetikat.

### Imendumine ja jaotumine

#### *Kandesartaantsileksetiil*

Pärast suukaudset manustamist konverteerub kandesartaantsileksetiil aktiivseks ühendiks kandesartaaniks. Pärast kandesartaantsileksetiili lahuse suukaudset manustamist on kandesartaani absoluutne biosaadavus ligikaudu 40%. Kandesartaantsileksetiili tableti suhteline biosaadavus võrreldes sama suukaudse lahusega on ligikaudu 34% ning see muutub väga vähe. Keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) saabub 3...4 tundi pärast tableti manustamist. Kandesartaani plasmakontsentratsioon suureneb lineaarselt koos annuse suurendamisega raviannustes. Ei ole täheldatud soost tingitud erinevusi kandesartaani farmakokineetikas. Toit ei mõjuta oluliselt kandesartaani seerumi kontsentratsioonikõvera (AUC) alust piirkonda.

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

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiid imendub seedetraktist kiiresti. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 70%. Samaaegne toidu manustamine suurendab imendumist ligikaudu 15% võrra. Biosaadavus võib väheneda südamepuudulikkusega ja väljendunud tursetega haigetel.

Hüdroklorotiasiid seondub plasmavalkudega ligikaudu 60% ulatuses. Hüdroklorotiasiidi jaotusruumala on ligikaudu 0,8 l/kg.

### Metabolism ja eritumine

#### *Kandesartaantsileksetiil*

Kandesartaan eritub peamiselt muutumatult 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 ( $t_{1/2}$ ) on ligikaudu 9 tundi. Kandesartaan ei kumuleeru mitmekordse annustamise tagajärjel. Kandesartaani poolväärtusaeg (ligikaudu 9 tundi) ei muutu kandesartaantsileksetiili kombineerimisel hüdroklorotiasiidiga. Kombinatsioonravimi mitmekordne manustamine ei põhjusta monoteraapiaga võrreldes kandesartaani kumuleerumist.

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

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru ning eritub peaaegu täielikult muutumatul kujul glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarse sekretsiooni kaudu. Hüdroklorotiasiidi lõplik  $t_{1/2}$  on ligikaudu 8 tundi. Ligikaudu 70% suukaudsest annusest eritub uriiniga 48 tunni jooksul. Kombinatsioonis kandesartaantsileksetiiliga hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg (ligikaudu 8 tundi) ei muutu. Kombinatsioonravimi mitmekordne manustamine ei põhjusta monoteraapiaga võrreldes hüdroklorotiasiidi kumuleerumist.

#### Farmakokineetika patsientide erigruppidel

##### *Kandesartaantsileksetiil*

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

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

Kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidega läbiviidud kahes uuringus suurenes kandesartaani keskmine AUC ühes uuringus ligikaudu 20% ja teises uuringus 80% (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega patsientidega kogemus puudub.

#### *Hüdroklorotiasiid*

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

Neid muutusi peeti kandesartaani farmakoloogilise toimega seonduvateks, mis ei oma erilist kliinilist tähendust.

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

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

Puuduvad tõendid selles osas, et kumbki toimeaine oleks kartsinogeenne.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Karmellooskaltsium  
Hüdroksüpropüültselluloos  
Punane raudoksiid E 172 (ainult 16/12,5 mg ja 32/25 mg tablettides)  
Kollane raudoksiid 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 eritingimusi.

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

Atacand Plus, 16 mg/12,5 mg: PVC-PVDC/Al blisterpakendis 7, 14, 15, 15x1 (üksikannuseline pakend), 28, 28x1 (üksikannuseline pakend), 30, 30x1 (üksikannuseline pakend), 50, 50x1 (üksikannuseline pakend), 56, 56x1 (üksikannuseline pakend), 90, 98, 98x1 (üksikannuseline pakend), 100 ja 300 tabletti.

Atacand Plus, 32 mg/12,5 mg: PVC-PVDC/Al blisterpakendis 7, 14, 15, 15x1 (üksikannuseline pakend), 28, 28x1 (üksikannuseline pakend), 30, 30x1 (üksikannuseline pakend), 50, 50x1 (üksikannuseline pakend), 56, 56x1 (üksikannuseline pakend), 98, 98x1 (üksikannuseline pakend), 100 ja 300 tabletti.

Atacand Plus, 32 mg/25 mg: PVC-PVDC/Al blisterpakendis 7, 14, 15, 15x1 (üksikannuseline pakend), 28, 28x1 (üksikannuseline pakend), 30, 30x1 (üksikannuseline pakend), 50, 50x1 (üksikannuseline pakend), 56, 56x1 (üksikannuseline pakend), 98, 98x1 (üksikannuseline pakend), 100 ja 300 tabletti.

Atacand Plus, 16 mg/12,5 mg: 100 tabletti HDPE pudelis.  
Atacand Plus, 32 mg/12,5 mg: 100 tabletti HDPE pudelis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

AstraZeneca AB,  
SE-151 85 Södertälje,  
Rootsi

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Atacand Plus, 16 mg/12,5 mg: 454804  
Atacand Plus, 32 mg/12,5 mg: 674910  
Atacand Plus, 32 mg/25 mg: 675010

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:  
Atacand Plus, 16 mg/12,5 mg: 03.12.2004  
Atacand Plus, 32 mg/12,5 mg: 03.03.2010  
Atacand Plus, 32 mg/25 mg: 03.03.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:  
Atacand Plus, 16 mg/12,5 mg: 02.02.2018  
Atacand Plus, 32 mg/12,5 mg: 02.02.2018  
Atacand Plus, 32 mg/25 mg: 02.02.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

November 2018

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Eesti Ravimiameti kodulehel.