

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Candesartan Teva, 4 mg tabletid  
Candesartan Teva, 8 mg tabletid  
Candesartan Teva, 16 mg tabletid  
Candesartan Teva, 32 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

4 mg: Iga tablett sisaldab 4 mg kandesartaantsileksetiili.  
8 mg: Iga tablett sisaldab 8 mg kandesartaantsileksetiili.  
16 mg: Iga tablett sisaldab 16 mg kandesartaantsileksetiili.  
32 mg: Iga tablett sisaldab 32 mg kandesartaantsileksetiili.

INN. *Candesartanum*

Taedaolevat toimet omavad abiained:

4 mg: Üks tablett sisaldab 95,1 mg laktoosmonohüdraati.  
8 mg: Üks tablett sisaldab 190,1 mg laktoosmonohüdraati.  
16 mg: Üks tablett sisaldab 181,7 mg laktoosmonohüdraati.  
32 mg: Üks tablett sisaldab 363,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Candesartan Teva 4 mg on valge, ümmargune, kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on märgistus „CC“ ja teisel küljel märgistus „04“ ning mõlemal küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Candesartan Teva 8 mg on valge, ümmargune, kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on märgistus „CC“ ja teisel küljel märgistus „08“ ning mõlemal küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Candesartan Teva 16 mg on valge, ümmargune, kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on märgistus „CC“ ja teisel küljel märgistus „16“ ning mõlemal küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Candesartan Teva 32 mg on valge, ümmargune, kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on märgistused „CC“ ja „32“ ning mõlemal küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

- Essentsiaalne hüpertensioon täiskasvanutel.
- Südamepuudulikkuse ja vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni languse (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon  $\leq 40\%$ ) ravi täiskasvanutel, kui AKE inhibiitorid ei ole talutavad, või

täiendava ravimina AKE inhibiitorile patsientidel, kellel vaatamata optimaalsele ravile on sümptomaatiline südamepuudulikkus, kui aldosterooni antagonistid ei ole talutavad (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

- Hüpertensiooni ravi lastel ja noorukitel vanuses 6...18 eluaastat.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine essentsiaalse hüpertensiooni korral

Candesartan Teva soovitatav algannus ja tavaline säilitusannus on 8 mg üks kord ööpäevas. Põhiline vererõhku langetav toime saavutatakse 4 nädala jooksul. Mõnedel patsientidel, kellel vererõhk ei ole piisavalt stabiliseeritud, võib annust suurendada 16 mg-ni üks kord ööpäevas ja maksimaalselt kuni 32 mg-ni üks kord ööpäevas. Ravi tuleb kohandada vastavalt vererõhu vastusele. Candesartan Teva't võib manustada ka koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Hüdroklorotiasiidi lisamine Candesartan Teva erinevatele annustele on andnud täiendava vererõhku langetava toime.

### *Eakad*

Eakate patsientide puhul ei vaja algannus kohandamist.

### *Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega patsiendid*

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

### *Neerukahjustusega patsiendid*

Neerufunktsiooni häire puhul, sh patsientidel, kes saavad hemodialüüsi, on algannus 4 mg. Annust tuleb tiitrida vastavalt ravivastusele. Väga raske või lõppstaadiumis neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <15 ml/min) patsientidel on kogemus piiratud (vt lõik 4.4).

### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel on soovitatav algannus 4 mg üks kord ööpäevas. Annust võib kohandada vastavalt ravivastusele. Candesartan Teva on vastunäidustatud raske maksakahjustuse ja/või kolestaasiga patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

### *Mustanahalised patsiendid*

Kandesartaani vererõhku langetav toime on mustanahalistel patsientidel vähem väljendunud kui mittemustanahalistel patsientidel. Seetõttu võib mustanahalistel patsientidel, võrreldes mittemustanahalistega, sagedamini olla vajalik suurendada Candesartan Teva annust ja lisada kaasuvat ravi, et vererõhk oleks stabiliseeritud (vt lõik 5.1).

### Lapsed

#### *Lapsed ja noorukid vanuses 6...18 eluaastat:*

Soovitatav algannus on 4 mg üks kord ööpäevas.

- Alla 50 kg kaaluvatele patsientidele: patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrollitud, võib annust suurendada maksimaalselt kuni 8 mg üks kord ööpäevas.
- 50 kg ja rohkem kaaluvatele patsientidele: patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrollitud, võib annust suurendada kuni 8 mg üks kord ööpäevas ja seejärel vajadusel kuni 16 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1).

Üle 32 mg annuseid ei ole lastel uuritud.

Suurem osa antihüpertensiivsest toimest saavutatakse 4 nädala jooksul.

Lastele, kellel on võimalik hüповoleemia oht, (nt diureetikume saavad patsiendid, eriti neerufunktsiooni häirega), tuleb kandesartaani ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all ja tuleks kaaluda väiksemat algannust kui tavaline algannus (vt lõik 4.4).

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

#### *Mustanahalised lapsed*

Kandesartaani antihüpertensiivne toime on vähem avaldunud mustanahalistel patsientidel kui heledanahalistel patsientidel (vt lõik 5.1).

#### *Lapsed vanuses <1...6 eluaastat*

Ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 1...6 eluaastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, kuid soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Kandesartaan on vastunäidustatud lastel vanuses alla 1 eluaasta (vt lõik 4.3).

#### Annustamine südamepuudulikkuse korral

Candesartan Teva 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-nädalaste intervallidega (vt lõik 4.4). Südamepuudulikkusega patsientide hindamisel tuleb alati hinnata neerufunktsiooni, sh seerumi kreatiniini- ja kaaliumisisalduse jälgimine. Candesartan Teva't võib manustada koos teiste südamepuudulikkuse ravimitega, sh AKE inhibiitorid, beetablokaatorid, diureetikumid ja digitaalised preparaadid või nende ravimite kombinatsioonid. Candesartan Teva't võib manustada koos AKE inhibiitoriga patsientidele, kellel esineb sümptomaatiline südamepuudulikkus vaatamata südamepuudulikkuse optimaalsele standardravile, kui ravi aldosterooni antagonistidega ei ole talutav. Candesartan Teva ja AKE inhibiitori ning kaaliumisäästva diureetikumi kombinatsioon ei ole soovitatav ning seda võib kaalutleda ainult pärast võimaliku kasu ja riski hoolikat kaalumist (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

#### *Patsientide erirühmad*

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

#### *Lapsed*

Candesartan Teva ohutus ja efektiivsus südamepuudulikkuse ravis lastel vanuses sünnist kuni 18 eluaastani ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Suukaudne kasutamine.

Candesartan Teva't peab võtma üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma.

Toit ei mõjuta kandesartaani biosaadavust.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

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

Raske maksakahjustus ja/või kolestaas.

Lapsed vanuses alla 1 eluaasta (vt lõik 5.3).

Candesartan Teva samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

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

#### Neerukahjustus

Sarnaselt teistele reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssivatele ravimitele võib ka Candesartan Teva tundlikel patsientidel mõjutada neerufunktsiooni.

Kui Candesartan Teva't kasutatakse hüpertensiivsetel neerukahjustusega 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 Candesartan Teva annust ettevaatlikult tiitrida, põhjalikult jälgides vererõhku. Südamepuudulikkusega patsientide jälgimisel tuleb perioodiliselt hinnata neerufunktsiooni, eriti 75-aastastel või vanematel ning neerufunktsiooni häirega patsientidel. Candesartan Teva annuse tiitrimisel on soovitatav jälgida seerumi kreatiniini- ja kaaliumisisaldust. Kliinilised uuringud südamepuudulikkusega patsientidel ei hõlmanud patsiente, kellel seerumi kreatiniinisaldus oli >265 mikromooli/l (>3 mg/dl).

#### Südamepuudulikkuse ravi kombinatsioonis AKE inhibiitoritega

Candesartan Teva kasutamisel kombinatsioonis AKE inhibiitoriga võib suureneda kõrvaltoimete, eriti hüpotensiooni, hüperkaleemia ja vähenenud neerufunktsiooni (sealhulgas ägeda neerupuudulikkuse) risk. Kolmik kombinatsioon AKE inhibiitori, aldosterooni antagonistiga ja kandesartaaniga ei ole samuti soovitatav. Sellise kombinatsiooni kasutamine peab toimuma spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, 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>-retseptori blokaadile, tingituna plasmamahu vähenemisest ja reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiveerumisest. Seetõttu tuleb hemodialüüsi saavatel patsientidel Candesartan Teva annust ettevaatlikult tiitrida ja põhjalikult jälgida vererõhku.

#### Neeruarteri stenoos

Teised reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavad ravimid, sh angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA-d), võivad bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ühe neeruarteri stenoosiga patsientidel suurendada vere kusihappesisaldust ja seerumi kreatiniinisaldust.

#### Neeru siirdamine

Puudub kogemus Candesartan Teva kasutamise kohta hiljuti siirdatud neeruga patsientidel .

#### Hüpotensioon

Südamepuudulikkusega patsientidel võib Candesartan Teva-ravi ajal tekkida hüpotensioon. See võib tekkida ka hüpertensiivsetel, intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega patsientidel, kui nad saavad suures annuses diureetikume. Ravi tuleb alustada ettevaatlikult ja püüda korrigeerida hüpovoleemia.

#### Anesteesia ja kirurgia

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

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

Nagu teiste vasodilataatorite kasutamisel, 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, inhibeerides reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi. Seetõttu ei ole Candesartan Teva kasutamine antud populatsioonis soovitatav.

#### Hüperkaleemia

Candesartan Teva kasutamine koos kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate toidulisandite ja soolaasendajate või teiste kaaliumisisaldust suurendava võivate ravimitega (nt hepariin) võib põhjustada hüpertensiivsetel patsientidel kaaliumisisalduse tõusu seerumis. Vajadusel tuleb jälgida kaaliumisisaldust.

Südamepuudulikkusega patsientidel võib Candesartan Teva-ravi ajal tekkida hüperkaleemia. Soovitav on jälgida perioodiliselt seerumi kaaliumisisaldust. Candesartan Teva ja AKE inhibiitori ning kaaliumisäästva diureetikumi (nt spironolaktoon) kombinatsioon ei ole soovitatav ning seda võib kaalutleda ainult pärast võimaliku kasu ja riskide hoolikat kaalumist.

#### *Reniin-angiotensiin-aldosteroon-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 ägeda neerupuudulikkuse) 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.

#### *Üldised hoiatused*

Patsientidel, kellel veresoonkonna toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkusega või neeruhaigusega, k.a neeruarteri stenoosiga patsiendid), on seda süsteemi mõjutavate teiste ravimite kasutamist seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria või harvemini ka ägeda neerupuudulikkusega. Samalaadsete toimete tekkimise võimalust 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.

Teised vererõhku langetavate omadustega ravimid võivad tugevdada kandesartaani antihüpertensiivset toimet, sõltumata sellest, kas need on määratud vererõhu langetamiseks või muudel näidustustel.

Candesartan Teva sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### *Rasedus*

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

#### *Lapsed, 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).

Lastel, kellel on hüповoleemia oht (nt diureetikume saavad patsiendid, eriti neerufunktsiooni häirega) tuleb kandesartaani ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all ja tuleks kaaluda väiksemat algannust (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kellel on esimene menstruatsioon juba olnud, tuleb raseduse võimalust hinnata regulaarselt. Asjakohast teavet tuleks anda ja/või kasutada meetmeid, et vältida riski raseduse ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

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

Kliinilistes farmakokineetilistes uuringutes on uuritud järgmisi aineid, nagu hüdroklorotiasiid, varfariin, digoksiin, suukaudsed rasestumisvastased vahendid (nt etüüülöstradiool/levonorgestreel),

glibenklamiid, nifedipiin ja enalapriil. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid nende ravimitega ei ole leitud.

Samaaegne kasutamine kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate toidulisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste ravimitega (nt hepariin) võib tõsta kaaliumisisaldust. Vajadusel tuleb jälgida kaaliumitaset (vt lõik 4.4).

Liitiumi manustamisel samaaegselt AKE inhibiitoritega on teatatud seerumi liitiumisisalduse ja toksilisuse pöörduvat tõusu. Samasugune toime võib esineda ka AIIRA-de puhul. Kandesartaani ei ole soovitatav kasutada koos liitiumiga. Kui selline kombinatsioon on vajalik, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumi-taset seerumis.

AIIRA-de ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVA-d) (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (>3 g/päev) ja mitteselektiivsed mittesteroidsed põletikuvastased ravimid) samaaegsel manustamisel võib ilmned antihüpertensiivse toime nõrgenemine.

Sarnaselt AKE inhibiitoritele võib AIIRA-de ja MSPVA-de samaaegne kasutamine suurendada neerufunktsiooni halvenemise riski, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeriski, samuti tõsta seerumi kaaliumisisaldust, eriti patsientidel, kellel on juba eelnevalt halb neerufunktsioon. Nende ravimite kombineeritud manustamisel tuleb olla ettevaatlik, eriti eakate patsientide korral. Patsiendid peavad tarbima piisavalt vedelikku ja kombineeritud ravi alustamisel ning perioodiliselt ravi jooksul on vajalik jälgida neerufunktsiooni.

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

#### Lapsed

Koostoime uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

#### Rasedus

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

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 AIIRA-dega seotud riski kohta, võivad selle ravimiklassi puhul olla sarnased riskid. Kui jätkuvat AIIRA-ravi peetakse hädavajalikuks, tuleks rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal on kindlaks määratud. Raseduse kindlakstegemisel tuleb ravi AIIRA-ga kohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivse ravivõimalusega.

On teada, et ravi AIIRA-ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel embrüotoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdramnion, kolju aeglasem luustumine) ja neonataalset toksilisust (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 tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Imetamine

Kuna Candesartan Teva kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal ei ole andmeid, ei ole Candesartan Teva kasutamine soovitatav ja eelistatud on alternatiivsed ravivõimalused, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini välja selgitatud, eelkõige vastsündinu või enneaegse imiku imetamisel.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kandesartaani toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski tuleb arvestada, et ravi ajal Candesartan Teva'ga võib mõnikord esineda pearinglus või väsimus.

#### 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 nii kandesartaantsileksetiili (3,1%) kui platseebo (3,2%) rühmas.

Hüpertensiooniga patsientidel läbiviidud kliiniliste uuringute koondandmete põhjal defineeriti kandesartaantsileksetiili kõrvaltoimetena need kõrvaltoimed, mille esinemissagedus oli kandesartaantsileksetiili korral vähemalt 1% suurem platseeborühmas ilmnenud kõrvaltoimete esinemissagedusest. Selle definitsiooni alusel olid kõige sagedasemateks teatatud kõrvaltoimeteks pearinglus/peapööritus, peavalu ja hingamisteede infektsioon.

Alljärgnevalt on esitatud kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsest kogemusest saadud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on reastatud 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 ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel).

##### *Infektsioonid ja infestatsioonid*

Sage: hingamisteede infektsioon

##### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Väga harv: leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoos

##### *Ainevahetus- ja toitumishäired*

Väga harv: hüperkaleemia, hüponatreemia

##### *Närvisüsteemi häired*

Sage: pearinglus/peapööritus, peavalu

##### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiimumi häired*

Väga harv: köha

##### *Seedetrakti häired*

Väga harv: iiveldus

Teadmata: kõhulahtisus

##### *Maksa ja sapiteede häired*

Väga harv: maksaensüümide aktiivsuse tõus, maksafunktsiooni häired või hepatiit

##### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Väga harv: angioödeem, lööve, urtikaaria, kihelus

##### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

Väga harv: seljavalu, artralgia, müalgia

##### *Neerude ja kuseteede häired*

Väga harv: neerukahjustus, sh neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4).

#### *Laboratoorsed näitajad*

Üldjuhul Candesartan Teva ei mõjuta kliiniliselt olulisi tavapäraseid laboratoorsete analüüside näitajaid. Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibiitoritega on täheldatud hemoglobiinisalduse vähest langust. Candesartan Teva't kasutataval patsientidel ei ole laboratoorsete näitude rutiinne jälgimine vajalik. Neerukahjustusega patsientidel on siiski soovitatav perioodiliselt kontrollida seerumi kaaliumi- ja kreatiniinisaldust.

#### Lapsed

Kandesartaani ohutust jälgiti 255 hüpertensiivsel lapsel ja noorukil vanuses 6...18 aastat 4 nädalat kestnud ravimi efektiivsuse kliinilises uuringus ja 1-aastases avatud uuringu (vt lõik 5.1). Peaaegu kõikide erinevate organsüsteemide klasside kõrvaltoimete esinemissagedus lastel on vahemikus sage/aeg-ajalt. Kuigi kõrvaltoimete olemus ja raskusaste on sarnased täiskasvanutel esinevatega (vt eespool), on kõikide kõrvaltoimete esinemissagedus suurem lastel ja noorukitel, eriti:

- Peavalu, pearinglus ja ülemiste hingamisteede infektsioonid on „väga sagedased” ( $st \geq 1/10$ ) lastel ja „sagedased” ( $\geq 1/100$  kuni  $<1/10$ ) täiskasvanutel.
- Köha on „väga sage” ( $st >1/10$ ) lastel ja „väga harv” ( $<1/10\ 000$ ) täiskasvanutel.
- Lööve on „sage” ( $st \geq 1/100$  kuni  $<1/10$ ) lastel ja „väga harv” ( $<1/10\ 000$ ) täiskasvanutel.
- Hüperkaleemia, hüponatreemia ja kõrvalekalded maksafunktsioonis esinevad „aeg-ajalt” ( $\geq 1/1000$  kuni  $<1/100$ ) lastel ja „väga harva” ( $<1/10\ 000$ ) täiskasvanutel.
- Siinusrütmia, nasofarüingiit ja pürektsia on „sagedased” ( $st \geq 1/100$  kuni  $<1/10$ ) ning orofarüingealne valu „väga sage” ( $st \geq 1/10$ ) lastel, kuid täiskasvanutel neid kõrvaltoimeid registreeritud ei ole. Tegemist on siiski mööduvate ja laialt levinud lastehaigustega

Kandesartaani üldine ohutusprofiil lastel ei erine oluliselt ohutusprofiilist täiskasvanutel.

#### *Südamepuudulikkuse ravi*

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

Alljärgnevalt on esitatud kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsest kogemusest saadud kõrvaltoimed.

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Väga harv: leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoos

#### *Ainevahetus- ja toitumishäired*

Sage: hüperkaleemia

Väga harv: hüponatreemia

#### *Närvisüsteemi häired*

Väga harv: pearinglus, peavalu

#### *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, kihelus

### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

Väga harv: seljavalu, artralgia, müalgia

### *Neerude ja kuseteede häired*

Sage: neerukahjustus, sh neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4).

### *Laboratoorsed näitajad*

Patsientidel, kes saavad südamepuudulikkuse tõttu ravi Candesartan Teva'ga, esineb sageli hüperkaleemiat ja neerukahjustust. Soovitav on perioodiliselt jälgida seerumi kreatiini- ja kaaliumisisaldust (vt lõik 4.4).

### 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

Farmakoloogiliste omaduste alusel võivad üleannustamise peamisteks ilminguteks olla sümptomaatiline hüpotensioon ja pearinglus. Üksikute üleannustamise (kuni 672 mg kandesartaantsileksetiili) juhtude puhul patsiendi taastumine kulges tüsistusteta.

### Ravi

Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkides tuleb rakendada 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 isotoonilist soolalahust. Kui eeltoodud abinõud ei osutu küllaldaseks, võib manustada sümptomimeetilisi ravimeid. Kandesartaani ei ole võimalik eemaldada organismist hemodialüüsi teel.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiin II antagonistid

ATC-kood: C09CA06.

Angiotensiin II on reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemis toimiv primaarne vasoaktiivne hormoon, mis omab rolli hüpertensiooni, südamepuudulikkuse ja teiste kardiovaskulaarsete häirete patofüsioloogias. Samuti mängib see rolli sihtorganite hüpertroofia ja kahjustuste patogeneesis. Angiotensiin II peamised füsioloogilised toimed, nt vasokonstriksioon, aldosterooni stimulatsioon, soola ja vee homöostaasi regulatsioon ja raku kasvu stimulatsioon, vahendatakse 1. tüüpi (AT<sub>1</sub>) retseptorite kaudu.

Kandesartaantsileksetiil on eelravim suukaudseks manustamiseks. Seedetraktist imendumisel muudetakse see estri hüdrolüüsi teel kiiresti aktiivseks ravimiks kandesartaaniks. Kandesartaan on AT<sub>1</sub>-retseptorite suhtes selektiivne AIIIRA, mis seondub tugevasti retseptoriga ning eraldub sellest aeglaselt. Sellel puudub agonistlik toime.

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 kandesartaani ja AKE inhibiitoreid, oli kõha 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 tulemuseks on annusest sõltuv reniinitaseme, angiotensiin I ja angiotensiin II sisalduse tõus plasmas ning aldosteroonisisalduse langus vereplasmas.

### Hüpertensioon

Hüpertensiooni korral põhjustab kandesartaan annusest sõltuva kestva arteriaalse vererõhu languse. Antihüpertensiivne toime on tingitud süsteemse perifeerse vastupanu vähenemisest ilma südame löögisageduse reflektorse kiirenemiseta. Esmase annuse manustamisejärgse vererõhu liiga suure languse ja ravi katkestamisejärgse tagasilöögiefekti kohta andmed puuduvad.

Pärast kandesartaantsileksetiili ühekordse annuse manustamist kujuneb antihüpertensiivne toime välja tavaliselt 2 tunni jooksul. Pideva ravi korral saavutatakse kasutatud annusest olenemata maksimaalne vererõhu langus tavaliselt nelja nädala jooksul ja see püsib pikaajalise ravi vältel. Vastavalt metaanalüüsi andmetele oli keskmine lisanduv vererõhu langus väike annuse suurendamisel 16 mg-lt 32 mg-ni üks kord ööpäevas. Individuaalsest eripärast tingituna võib mõnedel patsientidel oodata keskmisest suuremat toimet. Kandesartaantsileksetiili manustamine üks kord ööpäevas kindlustab efektiivse 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 kokku 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 losartaani 100 mg üks kord ööpäevas (vererõhulanguse erinevus 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Kandesartaantsileksetiili kasutamisel koos hüdroklorotiasiidiga on täiendav antihüpertensiivne toime. Antihüpertensiivse toime tugevnemist täheldati ka kandesartaantsileksetiili kombineerimisel amlodipiini või felodipiiniga.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi blokeerivate ravimite toime mustanahalistel patsientidel (sest nende reniinitase on madal) on vähem väljendunud kui mittemustanahalistel patsientidel. See kehtib ka kandesartaani korral. Avatud kliinilises uuringus 5156-l diastoolse hüpertensiooniga patsiendil täheldati mustanahalistel patsientidel kandesartaanraviga märkimisväärselt 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 ravim kas ei mõjuta või suurendab seda, kuigi neeru vaskulaarne resistentsus ja filtratsioonifraktsioon vähenevad. 3-kuulises kliinilises uuringus II tüüpi diabeediga ja mikroalbuminuuriaga hüpertensiivsetel patsientidel kandesartaantsileksetiilravi vähendas albumiini eritumist uriiniga (albumiini/kreatiniini suhe, keskmiselt 30%, 95%CI 15...42%). Hetkel ei ole andmeid kandesartaani toime kohta diabeetilise nefropaatia progresseerumisele.

Randomiseeritud kliinilises uuringus kerge kuni keskmise raskusega hüpertensiooniga 4937 eaka patsiendiga (vanus 70...89 aastat, neist 80-aastased ja vanemad 21%) manustati kandesartaantsileksetiili annuses 8...16 mg (keskmine annus 12 mg) üks kord ööpäevas keskmiselt 3,7 aasta vältel ja hinnati kardiovaskulaarset haigestumust ning suremust (*Study on COgnition and Prognosis in the Elderly*). Patsiendid said kandesartaantsileksetiili või platseebot koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega, vajadusel. Vererõhu väärtused langesid algtasemelt 166/90 mmHg tasemele 145/80 mmHg kandesartaanirühmas ja algtasemelt 167/90 mmHg tasemele 149/82 mmHg kontrollrühmas. Rühmade vahel puudus statistiline märkimisväärne erinevus esimeses lõpptulemus raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste (kardiovaskulaarne suremus, mittefataalsed insuldid ja mittefataalsed müokardiinfarkt) osas. 1000 patsientaasta kohta oli kandesartaanirühmas 26,7 juhtu ja kontrollrühmas 30,0 juhtu (suhteline risk 0,89, 95%CI 0,75 kuni 1,06;  $p = 0,19$ ).

### 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 ja parandab vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni langusega patsientidel haigusest tingitud sümptomeid.

See platseebokontrollitud topeltpime uuringuprogramm NYHA funktsionaalse klassi II kuni IV kroonilise südamepuudulikkusega (KSP) patsientidel koosnes kolmest eraldi uuringust: CHARM-*Alternative* (n=2028) patsientidel, kellel oli vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF)  $\leq 40\%$  ja kes ei saanud talumatuse tõttu (peamiselt kõha tõttu, 72%) ravi AKE inhibiitoriga; CHARM-*Added* (n=2548) patsientidel, kellel oli LVEF  $\leq 40\%$  ja kes said ravi AKE inhibiitoriga ning CHARM-*Preserved* (n=3023) patsientidel, kellel oli LVEF  $> 40\%$ . Uuringu alguses optimaalset kroonilise südamepuudulikkuse vastast ravi saanud patsiendid randomiseeriti platseebo- või kandesartaantsileksetiilirühma (annuse tiitrimine alates 4 mg-st või 8 mg-st üks kord ööpäevas kuni annuseni 32 mg üks kord ööpäevas või suurima talutava annuseni; keskmine annus 24 mg) ja patsiente jälgiti mediaanselt 37,7 kuud. Pärast 6-kuulist ravi oli 63% patsientidest, kes ikka veel võtsid kandesartaantsileksetiili (89%), jõudnud sihtannuseni 32 mg.

CHARM-*Alternative* uuringus oli kardiovaskulaarse suremuse või kroonilisest südamepuudulikkusest tingitud esmase hospitaliseerimise koondtulemusnäitaja kandesartaanirühmas märkimisväärselt langenud võrreldes platseeborühmaga, riski suhe (HR) 0,77 (95%CI: 0,67...0,89,  $p < 0,001$ ). See vastab suhtelise riski vähenemisele 23% võrra. Sellise tulemusnäitajani jõudis 33,0% kandesartaanirühma patsientidest (95%CI: 30,1...36,0) ja 40,0% platseeborühma patsientidest (95%CI: 37,0...43,1), kusjuures absoluutne erinevus oli 7,0% (95%CI: 11,2...2,8). Uuringu jooksul vajasisid ravi 14 patsienti, kellest üks patsient vajasis ravi vältimaks surma kardiovaskulaarse tüsistuse tõttu või hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu. Kandesartaanirühmas vähenes märkimisväärselt ka üldsuremuse või kroonilise südamepuudulikkuse tõttu esmase hospitaliseerimise koondtulemusnäitaja, HR 0,80 (95%CI: 0,70...0,92,  $p = 0,001$ ). Sellise tulemusnäitajani jõudis 36,6% kandesartaanirühma patsientidest (95%CI: 33,7...39,7) ja 42,7% platseeborühma patsientidest (95%CI: 39,6...45,8), kusjuures absoluutne erinevus oli 6,0% (95%CI: 10,3...1,8). Nende koondtulemusnäitajate mõlemad komponendid, nii suremus kui ka haigestumus (hospitaliseerimine kroonilise südamepuudulikkuse tõttu), toetasid kandesartaani soodsaid toimeid. Kandesartaantsileksetiilravi tulemusena paranes haiguse NYHA funktsionaalne klass ( $p = 0,008$ ).

CHARM-*Added* uuringus oli kardiovaskulaarse suremuse või kroonilisest südamepuudulikkusest tingitud esmase hospitaliseerimise koondtulemusnäitaja kandesartaanirühmas märkimisväärselt langenud võrreldes platseeborühmaga, HR 0,85 (95%CI 0,75...0,96,  $p < 0,011$ ). See vastab suhtelise riski vähenemisele 15% võrra. Sellise tulemusnäitajani jõudis 37,9% kandesartaanirühma patsientidest (95%CI: 35,2...40,6) ja 42,3% platseeborühma patsientidest (95%CI: 39,6...45,1), kusjuures absoluutne erinevus oli 4,4% (95%CI: 8,2...0,6). Uuringu jooksul vajasisid ravi 23 patsienti, kellest üks patsient vajasis ravi vältimaks surma kardiovaskulaarse tüsistuse tõttu või kes hospitaliseeriti südamepuudulikkuse tõttu. Kandesartaanirühmas vähenes märkimisväärselt ka üldsuremuse või kroonilise südamepuudulikkuse tõttu esmase hospitaliseerimise koondtulemusnäitaja, HR 0,87 (95%CI 0,78...0,98,  $p = 0,021$ ). Sellise tulemusnäitajani jõudis 42,2% kandesartaanirühma patsientidest (95%CI: 39,5...45,0) ja 46,1% platseeborühma patsientidest (95%CI: 43,4...48,9), kusjuures absoluutne erinevus oli 3,9% (95%CI: 7,8...0,1). Nende koondtulemusnäitajate mõlemad komponendid, nii suremus kui ka haigestumus, toetasid kandesartaani soodsaid toimeid. Kandesartaantsileksetiilravi tulemusena paranes haiguse NYHA funktsionaalne klass ( $p = 0,020$ ).

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

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

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

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

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 monoteerapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

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

#### Lapsed – hüpertensioon

Kandesartaani antihüpertensiivset toimet hinnati hüpertensiooniga lastel vanuses 1...6 aastat ja 6...17 aastat kahes 4-nädalases randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises annusvahemiku uuringus.

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 kasu- 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 10,22 mmHg ( $P < 0,0001$ ) ja diastoolset vererõhku istudes ( $P=0,0029$ ) 6,56 mmHg võrreldes algväärtustega. Süstoolne vererõhk istudes langes samuti platseeborühmas 3,667 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 ilmnis mustanahalistel patsientidel tendents nõrgemaks toimeks võrreldes mitte mustanahaliste patsientidega.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine ja jaotumine

Suukaudse manustamise järgselt muudetakse kandesartaantsileksetiil aktiivseks ravimiks kandesartaan. Pärast kandesartaantsileksetiili lahuse suukaudset manustamist on kandesartaani absoluutne biosaadavus ligikaudu 40%. Tabletina manustatud ravimi suhteline biosaadavus võrreldes sama annuse suukaudselt manustatava lahusega on ligikaudu 34% ja see muutub väga vähe. Seega on tableti absoluutne biosaadavus ligikaudu 14%. Keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon ( $C_{\max}$ ) saabub 3...4 tundi pärast tableti manustamist. Annuste korral, mis langevad terapeutilisse annusevahemikku, suureneb kandesartaani kontsentratsioon seerumis lineaarselt koos annuse suurenemisega. Kandesartaani farmakokineetika sõltuvust patsiendi soost ei ole täheldatud. Toit ei mõjuta oluliselt kandesartaani seerumikontsentratsiooni kõvera aluse pindala suurust *versus* ajakõver (AUC). Kandesartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (rohkem kui 99%). Kandesartaani näiv 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 maksametabolismi kaudu (CYP2C9). Olemasolevad koostoime uuringud ei näita ravimi toimet CYP2C9-le ja CYP3A4-le. *In vitro* andmetele põhinedes ei ole *in vivo* oodata koosmõju ravimitega, mille metabolism sõltub tsütokroom P450 isoensüümidest CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4. Kandesartaani lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 9 tundi. Korduv manustamine ei põhjusta kumulatsiooni.

Kandesartaani kogu 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.

<sup>14</sup>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.

### Patsientide erirühmad

Eakatel (vanuses üle 65 aasta) patsientidel on noortega võrreldes kandesartaani  $C_{\max}$  ja AUC suurenenud vastavalt ligikaudu 50% ja 80%. Vererõhumuutus ja kõrvaltoimete esinemissagedus Candesartan Teva 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 kandesartaani AUC oli sarnane raske neerukahjustusega patsientide omale.

Kahes uuringus, mis mõlemad hõlmasid kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsiente, suurenes kandesartaani keskmine AUC ühes uuringus ligikaudu 20% ja teises uuringus 80% (vt lõik 4.2). Puudub kogemus raske maksakahjustusega patsientidega.

### Lapsed

Kandesartaani farmakokineetilisi omadusi hinnati hüpertensiooniga lastel vanuses 1...6 aastat ja 6...17 aastat kahes ühekordse annusega farmakokineetilises uuringus.

Lapsed vanuses 1...6 eluaastat: 10 last kaaluga 10...25 kg said ühekordse annuse 0,2 mg/kg suukaudset suspensiooni.  $C_{max}$  ja AUC ei korreleerunud vanuse ega kehakaaluga. Andmeid kliirensi kohta ei ole kogutud, seepärast on selles vanuserühmas kliirensi ja kehakaalu/vanuse võimalik korrelatsioon teadmata.

Lapsed vanuses 6...17 eluaastat: 22 last said ühekordse annusena 16 mg tableti.  $C_{max}$  ja AUC vanusega ei korreleerunud. Kehakaal aga tundub olevat märkimisväärse seoses  $C_{max}$  ( $p = 0,012$ ) 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 annust saanud täiskasvanute omega.

Kandesartaantsileksetiili farmakokineetikat ei ole uuritud alla 1-aastastel lastel.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kliiniliselt asjakohaste annuste kasutamisel ei täheldatud süsteemset ega sihtorganite toksilist kahjustust. Prekliinilistes ohutusuuringutes avaldasid kandesartaani suured annused toimet hiirte, rottide, koerte ja ahvide neerudele ning erütrotsüütidega seotud näitajatele. Kandesartaan põhjustas punaverenäitajate langust (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit). Kandesartaani põhjustatud toimed neerudele (nt interstitsiaalne nefriit, neerutorukeste distensioon ja basofiilsus; plasma kusiaine- ja kreatiniinisalduse tõus) võivad olla teisesed ning põhjustatud kandesartaani vererõhku langetavast toimest, mis põhjustas neerude perfusiooni häire. Lisaks sellele kandesartaan põhjustas 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 staadiumis täheldati embrüotoksilisust (vt lõik 4.6).

*In vivo* ja *in vitro* mutageensusuuringud näitavad, et kandesartaanil ei ole kliinilise kasutuse tingimustes mutageenseid ega klastogeenseid toimeid. Puuduvad tõendid kartsinogeensuse kohta.

Prekliinilistes uuringutes normaalse vererõhuga vastündinud ja noortel rottidel põhjustas kandesartaan kehakaalu ja südame kaalu alanemist. Nagu täiskasvanud loomadegi, 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.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteem mängib kriitilist rolli neerude arengus emaisas. Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi blokaad põhjustab väga noortel hiirtel kõrvalekaldeid neerude arengus. Otseselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate ravimite manustamine võib muuta neerude normaalset arengut. Seepärast ei tohi alla üheaastastele lastele kandesartaani manustada (vt lõik 4.3).

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdokusaat  
Naatriumlaurüülsulfaat  
Kaltsiumkarmelloos  
Eelželatiniseeritud maisitärkis  
Hüdroksüpropüültselluloos  
Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat (E572)  
Punane raudoksiid (E172) (ainult 16 mg ja 32 mg tablettides)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C (4 mg, 8 mg).

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi (16 mg, 32 mg).

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC-alumiinumbliister 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1 üksikannust, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

4 mg: 703010  
8 mg: 702810  
16 mg: 702710  
32 mg: 702910

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.08.2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Oktoober 2018