

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cantar, 16 mg tabletid

Cantar, 32 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

16 mg: Üks tablett sisaldab 16 mg kandesartaantsileksetiili.

32 mg: Üks tablett sisaldab 32 mg kandesartaantsileksetiili.

INN. *Candesartanum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoos.

16 mg tablett sisaldab 87,45 mg laktoosmonohüdraati.

32 mg tablett sisaldab 174,9 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Cantar, 16 mg tablett

Roosa kapslikujuline tablett, pikkusega 9,7 mm ja laiusega 4,3 mm, mille ühel küljel on poolitusjoon. Tableti ühel küljel on sissepressitud number „16“. Tableti poolitusjoonega küljel on märgistus „C | C“. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Cantar, 32 mg tablett

Roosa kapslikujuline tablett, pikkusega 12,2 mm ja laiusega 5,4 mm, mille ühel küljel on poolitusjoon. Tableti ühel küljel on sissepressitud number „32“. Tableti poolitusjoonega küljel on märgistus „C | C“. 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-inhibiitoritele patsientidel, kellel vaatamata optimaalsele ravile on sümptomaatiline südamepuudulikkus ning kui mineralokortikoidide retseptorite antagonistid ei ole talutavad (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Essentsiaalne hüpertensioon lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 18 eluaastat.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine hüpertensiooni korral

Cantar'i soovitatav algannus ja säilitusannus on 8 mg üks kord ööpäevas. Peaaegu täielik antihüpertensiivne toime saavutatakse 4 nädala jooksul. Mõnedel patsientidel, kelle vererõhu üle ei saavutata piisavat kontrolli, on soovitatav suurendada annust 16 mg-ni üks kord ööpäevas, maksimaalselt 32 mg-ni üks kord ööpäevas. Ravi tuleb kohandada vastavalt vererõhu ravivastusele. Cantar'i tohib võtta ka koos teiste hüpertensioonivastaste ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Hüdroklorotiasiidi lisamine on andnud täiendava antihüpertensiivse toime kandesartaani erinevate annuste korral.

Eakad patsiendid

Eakate patsientide puhul ei ole algannust vaja kohandada.

Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega patsiendid

Soovitatav algannus hüpotensiooni riskiga patsientidel, nt intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega patsientidel, on 4 mg (vt lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel on algannus 4 mg (sh hemodialüüsi saavad patsiendid). Annust tuleb tiitrida vastavalt ravivastusele. Kliiniline kogemus väga raske või lõppstaadiumis neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 15 ml/min) on piiratud (vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel on soovitatav algannus 4 mg üks kord ööpäevas. Annust tuleb kohandada vastavalt ravivastusele. Kandesartaan on vastunäidustatud raske maksakahjustusega ja/või kolestaasiga patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Mustanahalised patsiendid

Kandesartaani vererõhku langetav toime on mustanahalistel patsientidel vähem väljendunud. Sellest tulenevalt võib just sellel patsientide rühmal vererõhu kontrolli all hoidmiseks sagedamini esineda vajadus Cantar'i annuse kohandamiseks ning kaasuva ravi määramiseks (vt lõik 5.1).

Lapsed

6- kuni < 18-aastased lapsed ja noorukid

Soovitatav algannus on 4 mg üks kord ööpäevas.

- Patsiendid kehakaaluga < 50 kg: Mõnede patsientide puhul, kellel vererõhk ei allu piisavalt ravile, võib annust suurendada 8 mg-ni üks kord ööpäevas.
- Patsiendid kehakaaluga ≥ 50 kg: Mõnede patsientide puhul, kellel vererõhk ei allu piisavalt ravile, võib annust suurendada 8 mg-ni üks kord ööpäevas ja seejärel 16 mg-ni üks kord ööpäevas, kui see on vajalik (vt lõik 5.1).

Üle 32 mg annuseid ei ole lastel uuritud.

Enamasti saavutatakse antihüpertensiivne toime 4 nädala jooksul.

Laste puhul, kellel võib olla intravaskulaarse veremahu defitsiit (nt diureetikumraviga patsiendid, eriti juhul kui kaasneb neerufunktsiooni kahjustus), peab kandesartaanravi alustama hoolika arstliku jälgimise all ning kaaluma väiksemat algannust kui eespool kirjeldatud üldjuhul kasutatav algannus (vt lõik 4.4).

Kandesartaani kasutamist ei ole uuritud lastel, kellel glomerulaarfiltratsiooni kiirus on alla 30 ml/min/1,73m² (vt lõik 4.4).

Mustanahalised lapspatsiendid

Kandesartaani vererõhku langetav toime on mustanahalistel patsientidel vähem väljendunud kui teistest rassidest patsientidel (vt lõik 5.1).

1-aastased kuni < 6-aastased lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 1 kuni < 6 eluaastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda. Kandesartaan on vastunäidustatud lastel vanuses kuni 1 eluaasta (vt lõik 4.3).

Annustamine südamepuudulikkuse korral

Cantar'i soovitatav algannus on tavaliselt 4 mg üks kord ööpäevas. Annuse suurendamine kuni sihtannuseni 32 mg üks kord ööpäevas (maksimaalne annus) või kuni suurima talutava annuseni saavutatakse annuse kahekordistamisel vähemalt 2-nädalase intervalliga (vt lõik 4.4). Südamepuudulikkusega patsientide hindamisel tuleb alati jälgida neerufunktsiooni, sealhulgas kreatiniini ja kaaliumi sisaldust seerumis. Cantar'i võib manustada koos teiste südamepuudulikkuse ravimitega, sealhulgas AKE-inhibiitorite, beetablokaatorite, diureetikumide ja digitaalsega või nende kombinatsioonidega. Cantar'i võib manustada koos AKE-inhibiitoritega sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidele vaatamata standardsele südamepuudulikkuse ravile, kui mineralokortikoidide retseptori antagonist ei taluta. AKE-inhibiitori, kaaliumi säästva diureetikumi ja kandesartaani kombinatsioon ei ole soovitatav ning seda tuleks kasutada ainult pärast võimaliku kasu ja riski hoolikat kaalumist (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Eeakatel patsientidel, intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega, neerukahjustusega või kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Lapsed

Cantar'i ohutus ja efektiivsus lastele (alates sünnist kuni 18-aastaseks saamiseni) südamepuudulikkuse ravis ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Cantar'i võetakse 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).

Cantar'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Sarnaselt teistele reniin-angiotensiin-aldosteroon-i süsteemi pärssivatele ravimitele võib ka Cantar tundlikel patsientidel põhjustada neerufunktsiooni muutusi.

Kui Cantar'i kasutatakse hüpertensiivse neerukahjustusega patsiendil, on soovitatav regulaarselt jälgida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis. Kliinilised kogemused eriti raske või lõppstaadiumis neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens $< 15 \text{ ml/min}$) on piiratud. Nendel patsientidel tuleb Cantar'i annust ettevaatlikult tiitrida, jälgides hoolikalt vererõhku.

Südamepuudulikkusega patsientide puhul tuleb perioodiliselt hinnata neerufunktsiooni, eriti 75-aastastel või vanematel ning neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Cantar'i annuse tiitrimisel on soovitatav jälgida kreatiniini ja kaaliumi sisaldust seerumis. Kliinilised uuringud südamepuudulikkusega patsientidel ei hõlmanud patsiente, kelle seerumi kreatiniini tase oli $> 265 \text{ mikromol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Südamepuudulikkuse ravi koos AKE-inhibiitoritega

Kandesartaani kasutamisel koos AKE-inhibiitoriga võib suurendada risk kõrvaltoimete, eriti hüpotensiooni, hüperkaleemia ja langenud neerutalitluse (k.a. äge neerupuudulikus) tekkeks. Kombinatsioon AKE-inhibiitoritest, mineralokortikoidide retseptori antagonistidest ja kandesartaanist ei ole samuti soovitatav. Selliste kombinatsioonide kasutamine peab toimuma spetsialisti järelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

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

Hemodialüüs

Dialüüsi ajal võib vererõhk olla eriti tundlik AT₁-retseptorblokaadile, kuna plasma mahu vähenemise tõttu tekib reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiveerumine. Seetõttu on hemodialüüsi patsientidel vaja kandesartaani annust hoolikalt tiitrida ning vererõhku jälgida.

Neeruarteri stenoos

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavad teised ravimid, sealhulgas angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIIRA-d), võivad bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeru arteri stenoosiga patsientidel suurendada kusihappe ja kreatiniini sisaldust veres.

Neerusiirdamine

Puudub kogemus Cantar'i manustamise kohta hiljuti siirdatud neeruga patsientidel.

Hüpotensioon

Südamepuudulikkusega patsientidel võib kandesartaanravi ajal tekkida hüpotensioon. See võib tekkida ka hüpertensiivsetel patsientidel diureetikumi suure annuse kasutamisel esineva intravaskulaarse ruumala tühjenemise tõttu. Ravi tuleb alustada ettevaatlikult ning hüповoleemia korrigeerida.

Anesteesia ja kirurgia

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

Aordi- ja mitraalklapi stenoos (obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia)

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega tuleb hemodünaamiliselt olulise aordi- või mitraalklapi stenoosiga või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatia patsientide puhul olla ettevaatlik.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiendid tavaliselt ei allu ravile antihüpertensiivsete ravimitega, mis avaldavad toimet inhibeerides reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi. Seetõttu ei ole Cantar'i kasutamine selles patsiendirühmas soovitatav.

Hüperkaleemia

Cantar'i kasutamine koos kaaliumit säästvate diureetikumide, kaaliumit sisaldavate toidulisandite ja soolaasendajate või teiste kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (nt hepariin) võib viia hüpertensiivsetel patsientidel kaaliumi kontsentratsiooni suurenemisele vereseerumis. Vajalik on jälgida kaaliumi sisaldust.

Südamepuudulikkusega patsientidel võib Cantar'i ravi ajal tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on perioodiliselt jälgida kaaliumi taset seerumis. AKE inhibiitori, kaaliumi säästva diureetikumi (nt spironolaktoon) ja Cantar'i kombinatsioon ei ole soovitatav ning seda tuleks kasutada ainult pärast võimaliku riski ja kasu suhte hoolikat kaalumist.

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 järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Üldised hoiatused

Patsientidel, kelle veresoonkonna toonus ja neerude talitus sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkuse või kaasneva neeruhaigusega, kaasa arvatud neeruarteri stenoosiga patsiendid), võib seda süsteemi mõjutavate ravimite kasutamine põhjustada akuutset hüpotensiooni, asoteemiat, oliguuriat või harvemini ka ägedat neerupuudulikkust. Samasugust toimet ei saa välistada ka AIIRA-de kasutamisel. Nagu iga hüpertensioonivastase ravimi puhul, võib vererõhu ülemäärane langus südame isheemiatõve või isheemilise tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või ajuinsulti.

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

Cantar sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Rasedus

AIIRA ravi ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi AIIRA-ga on hädavajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele kõrgvererõhutõve ravile, millel on tõestatud ohutusprofiil raseduse ajal kasutamiseks. Raseduse diagnoosimisel tuleb AIIRA ravi otsekohe katkestada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Lapsed, sh neerukahjustusega lapsed

Kandesartaani kasutamist ei ole uuritud lastel, kellel glomerulaarfiltratsiooni kiirus on alla 30 ml/min/1,73m² (vt lõik 4.2).

Laste puhul, kellel võib olla intravaskulaarse veremahu defitsiit (nt diureetikumraviga patsiendid, eriti juhul kui kaasneb neerufunktsiooni kahjustus), peab kandesartaanravi alustama hoolika arstliku jälgimise all ning kaaluma väiksemat algannust kui eespool kirjeldatud üldjuhul kasutatav algannus (vt lõik 4.2).

Menarhe-järgses eas patsientidel tuleb regulaarselt hinnata raseduse võimalikkust. Patsiendile tuleb anda asjakohast teavet ja/või rakendada abinõusid, et ennetada riski, mis kaasneb ravimi kasutamisega raseduse ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilised farmakokineetilised uuringud on läbi viidud hüdroklorotiasiidi, varfariini, digoksiini, suukaudsete rasestumisvastaste ravimite (st etüüülöstradiol/levonorgestrel), glibenklamiidi ja nifedipiiniga. Nende ravimitega ei täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Samaaegne kasutamine kaaliumit säästvate diureetikumide, kaaliumit sisaldavate toidulisandite ja soolaasendajate või teiste ravimitega (nt hepariin) võib suurendada kaaliumi kontsentratsiooni. Teostada tuleb asjakohast kaaliumi taseme jälgimist (vt lõik 4.4).

Liitiumi manustamisel samaaegselt AKE inhibiitoritega on täheldatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvat suurenemist. Samasugune koostoime võib tekkida

ka AIIRA-de kasutamisel. Kandesartaani manustamine koos liitiumiga ei ole soovitatav. Kui kombineeritud manustamine on vajalik, on soovitatav seerumi liitiumisisalduse hoolikas jälgimine. AIIRA-de ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) (st selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVA-d) samaaegsel manustamisel võib ilmnedu kõrgvererõhu vastase toime nõrgenemine.

Sarnaselt AKE inhibiitoritele võib AIIRA-de ja MSPVA-de samaaegne kasutamine suurendada riski neerufunktsiooni halvenemise, sealhulgas võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeks, samuti tõsta kaaliumi taset seerumis, eriti eelnevalt langenud neerutalitlusega patsientidel. Nende ravimite omavahelisel kombineerimisel tuleb olla ettevaatlik, eriti eakate patsientide korral. Patsiendid peavad tarbima piisavalt vedelikku. Kombineeritud ravi alustamisel ning perioodiliselt ravi jooksul on vajalik jälgida neerufunktsiooni.

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

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Epidemioloogilised tõendid teratogeensuse riski kohta AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril ei ole lõplikud, kuid väikest riski tõusu ei saa välistada. Kuna puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed AIIRA-dega seotud riski osas, võivad samad riskid esineda ka selle ravimrühma kasutamisel. Juhul kui AIIRA ravi jätkamist peetakse vältimatuks, tuleks rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele kõrgvererõhutõve vastasele ravile, millel on tõestatud ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb AIIRA ravi otsekohe katkestada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Raseduse teisel ja kolmandal trimestril kasutatuna võivad AIIRA-d põhjustada inimesel lootetoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdrarnioos, kolju luustumise pidurdumine) ja vastsündinu toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui AIIRA-sid on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerufunktsiooni ja koljut kontrollida ultraheliuuringul. Imikuid, kelle emad on raseduse ajal tarvitanud AIIRA-sid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Kuna kandesartaani kasutamise kohta imetamise ajal puuduvad andmed, ei soovitata Cantar'i kasutada ning eelistatud on alternatiivsed kõrgvererõhutõve vastased ravimid, millel on paremini tõestatud ohutusprofiil kasutamiseks imetamise ajal, eriti vastsündinu või enneaegse imetamisel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kandesartaani toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleks siiski meeles pidada, et Cantar'i ravi ajal võib esineda peeringlust või nõrkust.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrgvererõhutõve ravi

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

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

Allpool on kirjeldatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse jooksul esinenud kõrvaltoimeid.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa 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/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: Angioödeem, lööve, nõgestõbi, kihelus

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga harv: Seljavalu, artralgia, müalgia

Neerude ja kuseteede häired

Väga harv: Neerukahjustus, k.a neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Laboratoorsete analüüside näitajad

Üldjuhul Cantar ei mõjuta kliiniliselt oluliselt rutiinseid laboratoorseid näitajaid. Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibiitoritega on esinenud hemoglobiini taseme vähest langust. Cantar'i kasutamisel patsientidel ei ole laboratoorsete näituste rutiinne monitoring vajalik. Neerukahjustusega patsientidel oleks siiski soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis.

Lapsed

Kandesartaantsileksetiili ohutust monitooriti 255-1 hüpertensiooniga lapsel ja noorukil vanuses 6 kuni < 18 eluaastat 4-nädalase kestusega kliinilise efektiivsuse uuringus ning 1-aastases avatud uuringus (vt lõik 5.1). Peaaegu kõigi erinevate organsüsteemi klasside raames püsis kõrvaltoimete esinemissagedus lastel kategooriates sage/aeg-ajalt. Kõrvaltoimete iseloom ja raskus oli üldiselt sarnane täiskasvanutele (vt eespool), kuid kõigi kõrvaltoimete esinemissagedus oli lastel ja noorukitel siiski suurem ja see kehtis eriti järgmiste kõrvaltoimete puhul:

- peavalu, pearinglus ja ülemiste hingamisteede infektsioon: lastel „väga sage“ (st $\geq 1/10$) ning täiskasvanutel „sage“ ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);
- kõha esinemissagedus oli lastel „väga sage“ (st $\geq 1/10$) ning täiskasvanutel „väga harv“ ($< 1/10\ 000$);
- lööbe esinemissagedus oli lastel „sage“ (st $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ning täiskasvanutel „väga harv“ ($< 1/10\ 000$);
- hüperkaleemia, hüponatreemia ja maksafunktsiooni kõrvalekalded esinesid lastel „aeg-ajalt“ (st $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ning täiskasvanutel „väga harva“ ($< 1/10\ 000$);
- siinusrütmi, nasofarüngiidi, püreksia esinemissagedus oli lastel „sage“ (st $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja orofarüngeaalset valu esines „väga sageli“ (st $\geq 1/10$), kuid neist kõrvaltoimetest ei ole teatatud täiskasvanutel. Need kõik on aga ajutised ja laialt levinud lapseea haigused;
- kõhulahtisus: teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kandesartaantsileksetiili üldine ohutusprofiil lapspatsientidel ei erine oluliselt ohutusprofiilist täiskasvanutel.

Südamepuudulikkuse ravi

Ilmnenud kõrvaltoimete profiil Cantar'i 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 grupis ning 16,1% platseebo grupis. Kõige sagedasemateks registreeritud kõrvaltoimeteks olid hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerukahjustus. Need kõrvaltoimed esinesid sagedamini üle 70-aastastel patsientidel, diabeetikutel või isikutel, kes kasutasid lisaks teisi reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavaid ravimeid, eeskätt ACE inhibiitoreid ja/või spironolaktooni.

Allpool on kirjeldatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse jooksul esinenud kõrvaltoimeid.

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 häire või hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: Angioödeem, lööve, nõgestõbi, kihelus

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga harv: Seljavalu, artralgia, müalgia

Neerude ja kuseteede häired

Sage: Neerukahjustus, k.a neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Laboratoorsete analüüside näitajad

Südamepuudulikkuse näidustusel Cantar'iga ravitud patsientidel oli sagedaseks kõrvaltoimeks hüperkaleemia ja neerukahjustus. Soovitatav on perioodiliselt kontrollida kreatiniini ja kaaliumi sisaldust seerumis (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

Ravi

Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel tuleb määrata sümptomaatiline ravi ja jälgida patsiendi elutähtsaid näitajaid. Patsient tuleb asetada selili, jalad kõrgemale tõstetud. Kui sellest ei piisa, tuleb plasma mahu suurendamiseks üle kanda nt füsioloogilist lahust. Kui eeltoodud abinõud ei osutu küllaldaseks, võib manustada sümptomimeetilisi ravimeid. Kandesartaani ei ole võimalik eemaldada organismist hemodialüüsi 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 olulist rolli hüpertensiooni, südamepuudulikkuse ja teiste kardiovaskulaarsete häirete tekkes, samuti ka sihtorganite hüpertroofia ja kahjustuste kujunemisel. Angiotensiin II peamised füsioloogilised toimed, nagu veresoonte ahendamise, aldosterooni stimulatsioon, soola ja vee homöostaasi regulatsioon ning raku kasvu stimulatsioon, toimuvad 1. tüüpi (AT₁) retseptorite vahendusel.

Kandesartaantsileksetiil on eelravim suu kaudu manustamiseks. Seedetraktist imendumisel muudetakse eelravim estri hüdrolüüsi teel kiiresti aktiivseks ravimiks kandesartaaniks. Kandesartaan on AT₁ retseptorite suhtes selektiivne AIIIRA, seondudes tugevasti retseptoriga ning dissotsieerudes sealt aeglaselt. Kandesartaanil 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. Kandesartaani ja AKE inhibiitorite võrdlemisel kontrollitud kliinilistes uuringutes oli kõha esinemissagedus kandesartaantsileksetiili saanud patsientide rühmas väiksem. Kandesartaan ei seo ega blokeeri teiste

kardiovaskulaarses regulatsioonis oluliste hormoonide retseptoreid või ionikanaleid. Angiotensiin II (AT₁) retseptorite antagonismi tulemuseks on annusest sõltuv reniini aktiivsuse ning angiotensiin I ja angiotensiin II kontsentratsiooni suurenemine ja aldosterooni kontsentratsiooni vähenemine vereplasmas.

Hüpertensioon

Hüpertensiooni korral põhjustab kandesartaan annusest sõltuva kestva arteriaalse vererõhu languse. Antihüpertensiivne toime on tingitud süsteemse perifeerse vastupanu vähenemisest, kusjuures südame löögisageduse reflektorset suurenemist ei täheldata. Puuduvad viited liiga suurele hüpotensioonile pärast esimest annust või tagasilöögiefektile pärast ravi katkestamist.

Pärast kandesartaantsileksetiili ühekordse annuse manustamist kujuneb hüpertensioonivastane toime välja tavaliselt 2 tunni jooksul. Kasutatud annusest olenemata saadakse maksimaalne vererõhu langus tavaliselt nelja nädala jooksul ja see püsib pikaajalise ravi jooksul. Vastavalt metaanalüüsi andmetele on keskmine lisanduv vererõhu langus väike annuse suurenemisel 16 mg-lt 32 mg-ni ööpäevas. Keskmisest suuremat toimet võiks oodata mõnedel patsientidel, arvestades nende individuaalset eripära. Kandesartaantsileksetiili manustamine üks kord ööpäevas kindlustab efektiivse ja sujuva vererõhu languse rohkem kui 24 tunniks, kusjuures annustamiskordade vahel on toime maksimumi ja miinimumi erinevused väikesed. Kandesartaani ja losartaani antihüpertensiivset efektiivsust ja taluvust võrreldi kahes randomiseeritud topeltpimedas uuringus, milles osales 1268 kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga patsienti. Vererõhu languse madalaim tase (süstoolne/diastoolne) oli 13,1/10,5 mmHg kui manustati kandesartaantsileksetiili 32 mg üks kord ööpäevas ning 10,0/8,7 mmHg kui manustati losartaankaaliumi üks kord ööpäevas (vererõhu languse erinevus 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartaantsileksetiili kasutamisel koos hüdroklorotiasiidiga on antihüpertensiivne toime aditiivne. Kandesartaantsileksetiili koosmanustamisel amlodipiini või felodipiiniga on täheldatud antihüpertensiivse toime tugevnemist.

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

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

Randomiseeritud kliinilises uuringus, millest võttis osa 4937 kerge kuni keskmise raskusega hüpertensiooniga eakat patsienti (vanus 70...89 aastat, neist 80-aastased või vanemad 21%), manustati kandesartaantsileksetiili annuses 8...16 mg (keskmine annus 12 mg) 1 kord ööpäevas keskmiselt 3,7 aasta vältel ja hinnati haigestumust ning suremust (*Study on COgnition and Prognosis in the Elderly*). Patsientide tavapärasele antihüpertensiivsele ravimile lisati vastavalt vajadusele kandesartaantsileksetiil või platseebo. Vererõhu väärtused langesid algtasemelt 166/90 tasemele 145/89 mmHg kandesartaani grupis ja algtasemelt 167/90 tasemeni 149/82 mmHg kontrollgrupis. Rühmade vahel puudus statistiline erinevus esmase lõpp-tulemuse, raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste (kardiovaskulaarne suremus, mittefataalsed insuldid ja mittefataalsed müokardiinfarktid) osas. 1000 patsiendi kohta oli kandesartaani grupis 26,7 juhtu ning kontrollgrupis 30,0 juhtu (suhteline risk 0,89, 95% CI 0,75 kuni 1,06; $p = 0,19$).

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

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

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

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

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

Südamepuudulikkus

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

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

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

CHARM-*Added* uuringus oli kardiovaskulaarse suremuse või kroonilisest südamepuudulikkusest tingitud esmase hospitaliseerimise koond-tulemusnäitaja märkimisväärselt vähenenud kandesartaani grupis võrreldes platseebogrupiga, HR 0,85 (95% CI 0,75...0,96 p=0,011). Selle alusel on suhteline riski langus 15%. Sellise lõppnäitaja saavutas 37,9% (95% CI: 35,2...40,6) kandesartaani patsientidest ja 42,3% (95% CI: 39,6...45,1) platseebo patsientidest, absoluutne erinevus 4,4% (95% CI: 8,2...0,6). 23 patsienti vajasis uuringu käigus ravi, vältimaks ühe patsiendi surma kardiovaskulaarse tüsistuse tõttu või hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu. Üldsoremuse või kroonilise südamepuudulikkuse tõttu esmase hospitaliseerimise koond-tulemusnäitaja oli samuti märkimisväärselt langenud kandesartaani grupis (HR 0,87 95% CI: 0,78...0,98 p=0,021). Sellise lõppnäitaja saavutas 42,2% (95% CI: 39,5...45,0) kandesartaani patsientidest ja 46,1% (95% CI: 43,4...48,9) platseebo patsientidest, absoluutne erinevus 3,9% (95% CI: 7,8...0,1). Koond-tulemusnäitaja komponendid suremus kui ka haigestumus (kroonilise südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine) toetasid kandesartaani soodsat toimet. Kandesartaantsileksetiili ravi tulemusena paranes NYHA funktsionaalne klass (p=0,020).

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

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

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

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

Lapsed - hüpertensioon

Kandesartaani hüpertensiivseid toimeid hinnati lastel vanuses 1 kuni < 6 eluaastat ja 6 kuni < 17 eluaastat kahes randomiseeritud topeltblindas mitmekeskuselises 4-nädalases erinevate annustega uuringus.

93 lapspatsienti vanuses 1 kuni < 6 eluaastat, kellest 74%-l oli neeruhaigus, randomiseeriti saama kandesartaantsileksetiili suspensiooni suukaudsetes annustes 0,05, 0,20 või 0,40 mg/kg üks kord ööpäevas. Primaarne analüüsimeetod oli süstoolse vererõhu (SBP) muutuse langus vastavalt annuse funktsioonile. Kandesartaantsileksetiili kolme erineva annuse kasutamisel vähenesid süstoolne vererõhk (SBP) ja diastoolne vererõhk (DBP) ravieelsega võrreldes 6,0/5,2 kuni 12,0/11,1 mmHg võrra. Kuna uuringus puudus platseeborühm, siis jääb tegeliku vererõhku langetava toime ulatus ebaselgeks, mistõttu lõplik kasu-riski tasakaalu hindamine selles vanuserühmas on raskendatud.

6- kuni < 17-aastaste laste uuringus randomiseeriti 240 patsienti saama kas platseebot või kandesartaantsileksetiili väikest, keskmist või suurt annust vahekorras 1:2: 2:2. Lastele kehakaaluga < 50 kg määrati kandesartaantsileksetiili annused 2, 8 või 16 mg üks kord ööpäevas. Lastele kehakaaluga > 50 kg määrati kandesartaantsileksetiili annused 4, 16 või 32 mg üks kord ööpäevas. Kõigi annuserühmade lõikes vähendas kandesartaan süstoolset vererõhku (SiSBP) ravieelsega võrreldes 10,22 mm/hg (P< 0,0001) võrra ning diastoolset vererõhku (SiDBP) 6,56 mmHg (P< 0,0029) võrra. Ka platseeborühmas täheldati vererõhu langust võrreldes ravieelsega: SiSBP vähenes 3,667 mmHg (p=0,0074) ja SiDBP 1,80 mmHg (p=0,0992) võrra. Vaatamata tugevale platseeboefektile oli ravitulemus kõigi kandesartaani annuste (ja nende koondandmete) puhul oluliselt

parem võrreldes platseeboga. Maksimaalsed ravivastused vererõhu langetamisel lastel kehakaaluga < 50 kg ja > 50 kg saavutati annustega, mis olid vastavalt 8 mg ja 16 mg; nendest suuremate annuste korral ravitoime enam ei tugevnenud ja jäi püsima platoonitasemele.

Uuritavatest 47% olid mustanahalised, 29% naissoost; keskmine vanus +/- SD oli 12,9 +/- 2,6 aastat. 6- kuni < 17-aastaste laste puhul täheldati, et mustanahalistel patsientidel oli ravimi vererõhku langetav toime nõrgem kui teiste rasside esindajatel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Suukaudse manustamise järgselt muutub kandesartaantsileksetiil aktiivseks ravimiks kandesartaaniks. Pärast kandesartaantsileksetiili lahuse suukaudset manustamist on kandesartaani absoluutne bioaadavus ligikaudu 40%. Tabletina manustatud ravimi sama annuse suhteline bioaadavus on ligikaudu 34% väga väikeste erinevustega. Seega on manustatud tableti absoluutne bioaadavus arvestuslikult ligikaudu 14%. Keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis (C_{max}) saabub 3...4 tundi pärast tableti manustamist. Annuste korral, mis langevad terapeutilisse vahemikku, suureneb kandesartaani kontsentratsioon vereseerumis lineaarselt koos annuse suurenemisega. Kandesartaani farmakokineetika ei sõltu patsiendi soost. Toit ei mõjuta oluliselt kandesartaani seerumikontsentratsiooni kõvera (AUC) aluse pindala suurust. Kandesartaan seondub tugevasti plasma valkudega (üle 99%). Kandesartaani näiv jaotusruumala on 0,1 l/kg.

Toit ei mõjuta kandesartaani bioaadavust.

Biotransformatsioon ja eritumine

Kandesartaan eritub põhiliselt muutumatul kujul uriini ja sapi kaudu ning ainult väike osa elimineeritakse pärast metaboliseerumist maksas (CYP2C9). Olemasolevates ravimite koostoimet käsitlevates uuringutes puudus toime CYP2C9 ja CYP3A4-le. *In vitro* uuringute andmete põhjal ei peaks *in vivo* koostoimeid esinema ravimitega, mille metabolism sõltub tsütokroom P450 isoensüümidest CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4. Kandesartaani poolväärtusaeg $t_{1/2}$ on ligikaudu 9 tundi. Korduv manustamine ei põhjusta akumulatsiooni.

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

Patsientide erirühmad

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

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel korduval manustamisel suurenesid kandesartaani C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 50% ja 70%, kuid lõplik $t_{1/2}$ jäi samaks võrreldes normaalse neerutalitlusega patsientidega. Raske neerukahjustusega patsientidel olid C_{max} ja AUC muutused vastavalt ligikaudu 50% ja 110%, kandesartaani lõplik $t_{1/2}$ ligikaudu kahekordistus. Hemodialüüsitavatel patsientidel oli kandesartaani AUC sarnane raske neerukahjustusega patsientide omale.

Kahes uuringus, milles osalesid kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsiendid, oli kandesartaani AUC suurenenud ligikaudu 20% ühes ning 80% teises uuringus (vt lõik 4.2). Puuduvad kogemused raske maksakahjustusega patsientide osas.

Lapsed

Kandesartaani farmakokineetilisi omadusi on hinnatud hüpertensiooniga lastel vanuses 1 kuni < 6 eluaastat ja 6 kuni < 17 eluaastat kahes ühekordse annuse farmakokineetika uuringus.

1- kuni < 6-aastaste laste uuringus manustati 10 lapsele kehakaaluga 10 kuni < 25 kg ühekordne annus 0,2 mg/kg suukaudse suspensioonina. C_{max} ja AUC puhul ei leitud korrelatsiooni vanuse ega kehakaaluga. Kliirensi kohta andmeid ei kogutud; seetõttu on teadmata võimalik seos kliirensi ja kehakaalu/vanuse vahel selles vanuserühmas.

6- kuni < 17-aastaste laste uuringus sai 22 last ravimi üksikannuse 16 mg tabletina. C_{max} ja AUC puhul ei täheldatud seost patsiendi vanusega, kuid kehakaalul oli ilmselt oluline seos nii C_{max} ($p=0,012$) kui ka AUC-ga ($p=0,011$). Kliirensi kohta andmeid ei kogutud; seetõttu on teadmata võimalik seos kliirensi ja kehakaalu/vanuse vahel selles vanuserühmas.

Üle 6-aastastel lastel oli ekspositsioon ravimile sarnane sama annuse saanud täiskasvanutega.

Kandesartaantsileksetiili farmakokineetikat ei ole uuritud lastel vanuses < 1 eluaasta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole täheldatud süsteemset või sihtorganite toksilist kahjustust. Prekliinilistes ohutusuuringutes avaldasid kandesartaani suured annused toimet hiirte, rottide, koerte ja ahvide neerudele ning erütrotsüütidega seotud parameetritele. Kandesartaan põhjustas punaverenäitajate langust (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit). Kandesartaani poolt põhjustatud toime neerudele (nt interstitsiaalne nefriit, neerutorukeste distensioon ja basofiilsus; plasma kusiaine ja kreatiniini sisalduse tõus) võib olla teisene ning põhjustatud kandesartaani vererõhku langetavast toimest, mis põhjustas neerude perfusiooni häire. Veel enam, kandesartaan võib põhjustada ka jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat. Need muutused on tõenäoliselt põhjustatud kandesartaani farmakoloogilisest toimest. Inimestel kasutatavate kandesartaani raviannuste puhul ei ole jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasia/hüpertroofia olulised.

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

In vivo ja *in vitro* mutageensuse uuringud näitavad, et kandesartaanil ei ole kliinilise kasutamise tingimustes mutageenseid või klastogeenseid toimeid. Puuduvad tõendid kartsinogeensuse kohta.

Prekliinilistes uuringutes normotensiivsetel vastsündinud ja juveniilsetel rottidel põhjustas kandesartaan kehakaalu vähenemist ja südame massi vähenemist. Nagu täiskasvanud loomadel, peeti neid toimeid ka noorloomadel kandesartaani farmakoloogilise toime tagajärgedeks. Väikseima annuse juures, 10 mg/kg, oli kandesartaani kontsentratsioonitase seerumis 12 kuni 78 korda kõrgem kui 1- kuni < 6-aastastel lastel, kes said kandesartaantsileksetiili annuses 0,2 mg/kg ning 7 kuni 54 korda kõrgem kui 6- kuni < 17-aastastel, kes said kandesartaantsileksetiili annuses 16 mg. Kuna nendes uuringutes ei selgitatud välja toime puudumise taset, siis ei ole teada ohutuspiirid, mille juures puudub toime südame massile, samuti on teadmata selle leiu kliiniline tähendus.

Neerude intrauteriinses arengus mängib olulist rolli reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteem. On tõestatud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssimine põhjustab väga noortel hiirtel neerude arenguhäireid. Vahetult reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite manustamine võib põhjustada neerude normaalse arengu häireid. Seetõttu ei tohi kandesartaani anda alla 1-aastastele lastele (vt lõik 4.3).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Eelželatiniseeritud maisitärklis

Povidoon K-30
Karmellooskaltsium
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Poloksameer 188
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/alumiinium/PVC - PVC/PVAC/alumiinium OPA blistrid.

Pakendi suurused: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1 üksikannuse blistrit (haiglapakend), 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 ja 300 tabletti.

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

16 mg: 766311

32 mg: 766411

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18.11.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.05.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2018