

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Carzan 16 mg, tabletid

Carzan 32 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Carzan 16 mg: Üks tablett sisaldab 16 mg kandesartaantsileksetiili.

Carzan 32 mg: Üks tablett sisaldab 32 mg kandesartaantsileksetiili.

INN. *Candesartanum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: laktoos ja naatrium

Carzan 16 mg: üks tablett sisaldab 121,8 mg laktoosmonohüdrati ja 0,36 mg naatriumi.

Carzan 32 mg: üks tablett sisaldab 243,6 mg laktoosmonohüdrati ja 0,73 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Carzan 16 mg:

Ümmargune, kaksikkumer, valge kuni valkjast tablett, ühel küljel poolitusjoon ja märgistus C/16, tableti diameeter ligikaudu 8 mm.

Carzan 32 mg:

Ümmargune, kaksikkumer, valge kuni valkjast tablett, ühel küljel poolitusjoon ja märgistus C/32, tableti diameeter ligikaudu 10,5 mm.

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 ACE-inhibiitorid ei ole talutavad või täiendava ravimina ACE-inhibiitorile patsientidel, kellel vaatamata optimaalsele ravile on sümptomaatiline südamepuudulikkus ning kui mineralokortikoidide retseptorite antagonistid ei ole talutavad (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).
- Arteriaalne hüpertensioon lastel ja noorukitel vanuses 6...18 eluaastat.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine hüpertensiooni korral

Carzan'i soovitatav algannus ja säilitusannus on 8 mg üks kord ööpäevas. Enamus antihüpertensiivsest toimest saavutatakse 4 nädala jooksul. Mõnedel patsientidel, kellel vererõhk ei ole eelnevalt

stabiliseeritud, võib annust suurendada 16 mg-ni üks kord ööpäevas ja sellejärgselt maksimaalselt 32 mg-ni üks kord ööpäevas. Ravi tuleb kohandada vastavalt vererõhu vastusele. Carzan'i võib samuti manustada koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Hüdroklorotiasiidi lisamine erinevatele Carzan'i annustele on andnud täiendava antihüpertensiivse toime.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole algannuse kohandamine vajalik.

Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemine

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustuse puhul on soovitatav algannus 4 mg üks kord ööpäevas. Annust korrigeeritakse sõltuvalt ravivastusest. Carzan 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. Sellest tulenevalt võib just selles patsientide rühmas olla sagedamini vajalik Carzan'i annuse kohandamine ning kaasuva ravi määramine, et vererõhk oleks stabiliseeritud (vaata lõik 5.1).

Lapsed

Lapsed ja noorukid vanuses 6...18 eluaastat:

Soovitatav algannus on 4 mg üks kord ööpäevas.

- Patsiendid kehakaaluga < 50 kg: patsientidel, kellel vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud, võib annust suurendada maksimaalselt 8 mg-ni üks kord ööpäevas.
- Patsiendid kehakaaluga ≥ 50 kg: patsientidel, kellel vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud, võib annust suurendada 8 mg-ni üks kord ööpäevas ja seejärel vajadusel 16 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1).

Lastel ei ole 32 mg ületavaid annuseid uuritud.

Enamus antihüpertensiivsest toimest saavutatakse 4 nädala jooksul.

Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega lastel (nt diureetikum-ravil olevad lapsed, eriti neerufunktsiooni häire korral), tuleb Carzan-ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise tingimustes ning kaaluda väiksema algannuse kasutamist kui tavaliselt, vt ülal (vt lõik 4.4).

Carzan'i ei ole uuritud lastel glomeruaalfiltratsiooniga alla 30 ml/min/1,73m² (vt lõik 4.4).

Mustanahalised lapsed

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

1...6-aastased lapsed

1...6-aastastel lastel ei ole ohutust ja efektiivsust tõestatud. Praeguseks saadaolevaid andmeid on kirjeldatud lõigus 5.1, kuid annustamissoovitusi ei saa nende alusel anda.

Carzan on alla 1-aastastel lastel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Annustamine südamepuudulikkuse korral

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

Patsientide eripopulatsioonid

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

Lapsed

Carzan'i ohutus ja efektiivsus lastel, vanuses sünnist kuni 18-aastani, südamepuudulikkuse ravis ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne kasutamine.

Carzan'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 abiainete suhtes.

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

Raske maksakahjustus ja/või kolestaas.

Alla 1-aastased lapsed (vt lõik 5.3).

Carzan'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

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 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.

Neerukahjustus

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

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

Südamepuudulikkusega patsientide puhul tuleb perioodiliselt hinnata neerufunktsiooni, eriti 75-aastastel ja vanematel ning kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel. Carzan'i annuse tiitrimisel on soovitatav jälgida kreatiniini- ja kaaliumisisaldust seerumis. Kliinilised uuringud südamepuudulikkusega patsientidel ei hõlmanud patsiente, kellel seerumi kreatiniini tase oli > 265 mikromooli/l (> 3 mg/dl).

Lapsed, sealhulgas neerukahjustusega lapsed

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

Südamepuudulikkuse ravi koos AKE inhibiitoriga

Kõrvaltoimete, eriti hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus), risk võib suurened, kui Carzan'i kasutatakse kombinatsioonis AKE-inhibiitoriga. Kolmikkombinatsioon AKE-inhibiitori, mineralokortikoidide retseptorite antagonistiga ja kandesartaaniga ei ole samuti soovitatav. Nimetatud kombinatsioonravi peab toimuma spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Hemodialüüs

Dialüüsi käigus võib vererõhk olla eriti tundlik AT₁-retseptorblokaadile, tingituna plasmamahu vähenemisest ja reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi aktiveerumisest. Seetõttu on hemodialüüsi patsientidel vaja Carzan'i annust tiitrida ettevaatlikult ning põhjalikult jälgida vererõhku.

Neeruarteri stenoos

Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi mõjutavad ravimid, sealhulgas angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA), võivad bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeruarteri stenoosiga patsientidel suurendada kusihahe- ja kreatiniinisaldust veres.

Neeru siirdamine

Kliinilised andmed kandesartaantsileksetiili kasutamise kohta siirdatud neeruga patsientidel on piiratud.

Hüpotensioon

Südamepuudulikkusega patsientidel võib ravi ajal Carzan'iga tekkida hüpotensioon. See võib samuti tekkida hüpertensiivsetel intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega patsientidel, nt diureetikumide suurte annuste kasutamisel. Ravi tuleb alustada ettevaatlikult ning püüda korrigeerida hüpotensiooni.

Lastel, kellel võib olla intravaskulaarne vedelikumaht vähenenud (nt diureetikumiga ravi saanud patsiendid, eriti neerufunktsiooni häirega), tuleb ravi Carzan'iga alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all ning kaaluda tuleb ravi alustamist väiksema algannusega (vt lõik 4.2).

Anesteesia ja kirurgia

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

Aordi- ja mitraalklapi stenoos (obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia)

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega tuleb hemodünaamiliselt olulise aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatiaga patsientide puhul olla eriti ettevaatlik.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsientidel ei teki tavaliselt ravivastust vererõhku langetavatele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi inhibeerimise kaudu. Seetõttu ei ole Carzan'i kasutamine neil soovitatav.

Hüperkaleemia

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

Südamepuudulikkusega patsientidel võib ravi ajal Carzan'iga tekkida hüperkaleemia. Seetõttu on soovitatav sellistel patsientidel perioodiliselt jälgida seerumi kaaliumitaset. AKE inhibiitori, kaaliumisäästva diureetikumi (nt spironolaktoon) ja Carzan'i kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada ning seda võiks kaalutleda ainult pärast võimaliku riski-kasu suhte hoolikat hindamist.

Üldised hoiatused

Patsientidel, kellel vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad valdavalt reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi aktiivsusest (nt südame raske paispuudulikkusega või kaasneva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on seda süsteemi mõjutavate teiste ravimite kasutamist seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria või harvemini ägeda neerupuudulikkusega. Võimalikku samasugust toimet ei saa välistada ka AIIRA-de kasutamisega. Sarnaselt kõikide antihüpertensiivsete ravimitega võib vererõhu ülemäärane langus südame isheemiatõvega või aterosklerootilise tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada südamelihaseinfarkti või ajuinsuldi.

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

Hoiatus abiainete kohta

Carzan'i tabletid sisaldavad laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada. See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe tableti, st on praktiliselt naatriumivaba.

Rasedus

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

Menstruatsioonidega patsientidel tuleb regulaarselt hinnata võimalikku rasestumist. Patsiendile tuleb anda vajalikku teavet ja/või võtta kasutusele ettevaatusabinõud, et vältida raseduse aegset ekspositsiooni riski (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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 ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

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

Kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste ravimite, mis võivad suurendada kaaliumitaset seerumis (nt hepariin), samaaegne kasutamine võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemise vereseerumis. Vajadusel tuleb jälgida kaaliumitaset seerumis (vt lõik 4.4).

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

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

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

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Epidemioloogilised tõendid teratogeensuse riski kohta pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole lõplikud, kuid väikest riski tõusu ei saa välistada. Nii kaua kui puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed AIIRA-dega seotud riski osas, võivad selle ravimiklassi puhul olla sarnased riskid. Kui jätkuvat AIIRA-ravi peetakse hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal on kindlaks määratud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-dega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse ravivõimalusega.

Teadaolevalt põhjustab AIIRA-de kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril inimestel lootetoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdrarnion, kolju luustumise pidurdumine) ja vastsündinul toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui AIIRA-sid on kasutatud raseduse teisest trimestrist alates, on soovitatav neerufunktsiooni ja koljut kontrollida ultraheliuuringuga. Imikuid, kelle emad on kasutanud AIIRA-sid, tuleb hüpotensiooni suhtes hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Carzan'i ei soovitata kasutada imetamise ajal, kuna sellekohane teave kandesartaatsilekstiili kohta puudub. Eelistada tuleb alternatiivseid ravivõimalusi, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini välja selgitatud, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrgvererõhu ravi

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

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

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

Lõigus 4.8 toodud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

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

Muutused laboratoorsetes näitajates

Üldjuhul kandesartaantsileksetiil ei mõjuta kliiniliselt olulisi rutiinseid laboratoorsete näitajaid. Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi inhibiitoritega on esinenud hemoglobiinitaseme vähesel määral langust. Carzan'i kasutataval patsientidel ei ole laboratoorsete näitajate rutiinseid monitooringuid üldjuhul vajalik. Neerukahjustusega patsientidel oleks siiski soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi- ja kreatiniinisaldust seerumis.

Lapsed

4-nädalase kliinilise efektiivsuse uuringu ja 1-aastase avatud uuringu käigus jälgiti

kandesartaantsileksetiili ohutust 255-l hüpertensiivsel lapsel ja noorukil vanuses 6...18 aastat (vt lõik 5.1). Enam-vähem kõikides erinevates organsüsteemiklassides esinevad kõrvaltoimed olid lastel sageduse vahemikus “sage/aeg-ajalt”. K uigi iseloomu ja raskusastme poolest olid kõrvaltoimed lastel sarnased täiskasvanutel esinevatega (vt tabel eespool), on kõikide kõrvaltoimete esinemissagedus lastel ja noorukitel suurem, eriti:

- peavalu, pearinglus ja ülemiste hingamisteede infektsioonid esinevad lastel “väga sageli” (st $\geq 1/10$) ja täiskasvanutel “sageli” ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$).
- köha on lastel “väga sage” (st $\geq 1/10$) ja täiskasvanutel “väga harv” ($< 1/10000$).
- nahalööve on lastel “sage” (st $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja täiskasvanutel “väga harv” ($< 1/10000$).
- hüperkaleemia, hüponatreemia ja maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded on lastel “aeg-ajalt” ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja täiskasvanutel “väga harv” ($< 1/10000$).
- siinusrütmia, nasofarüngiit, pürektsia on lastel “sage” (st $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja orofarüingealne valu “väga sage” (st $\geq 1/10$), kuid täiskasvanutel ei ole nendest üldse teatatud. Kuid need on ajutised ja laialt levinud lapse-ea haigused.

Kandesartaantsileksetiili üldine ohutusprofiil lastel ei erine oluliselt täiskasvanute ohutusprofiilist.

Südamepuudulikkuse ravi

Ilmnenu kõrvaltoimete profiil kandesartaantsileksetiili kasutamisel südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidel oli vastavuses ravimi farmakoloogiliste omadustega ning patsientide tervisliku seisundiga. CHARM-kliinilises uuringus (*Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*), kus võrreldi kandesartaantsileksetiili 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 patsientidel, kes kasutasid lisaks teisi reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi mõjutavaid ravimeid, eriti AKE inhibiitorid ja/või spironolaktoon.

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

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
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
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga harv	Köha
Seedetrakti häired	Väga harv	Iiveldus
	Teadmata	Diarröa
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Maksaensüümide aktiivsuse tõus, maksafunktsiooni häired või hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga harv	Angioödeem, nahalööve, urtikaaria, 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)

Muutused laboratoorsesetes näitajates

Südamepuudulikkusega patsientide ravimisel kandesartaantsileksetiiliga oli sagedaseks kõrvaltoimeks hüperkaleemia ja neerukahjustus. Soovitav on perioodiliselt kontrollida kreatiniini- ja kaaliumisisaldust seerumis (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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Farmakoloogiliste omaduste alusel võiks üleannustamise peamiseks ilminguteks olla sümptomaatiline hüpotensioon ja peeringlus. Üksikute üleannustamise (kuni 672 mg kandesartaantsileksetiili) juhtude puhul kulges täiskasvanud 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 plasmamahtu suurendada infusiooni teel, näiteks üle kanda füsioloogilist lahust. Kui eeltoodud abinõud ei osutu küllaldaseks, võib manustada sümpatomimeetilisi ravimeid. Kandesartaani ei ole võimalik eemaldada organismist hemodialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Angiotensiin II on reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi primaarne vasoaktiivne hormoon ning osaleb hüpertensiooni, südamepuudulikkuse ja teiste kardiovaskulaarsete häirete patofüsioloogias. Ta osaleb ka sihtorganite hüpertroofia ja kahjustuste patogeneesis. Angiotensiin II peamised füsioloogilised toimed (vasokonstriksioon, aldosterooni stimulatsioon, soola ja vee homöostaasi regulatsioon ning rakkude kasvu stimulatsioon) toimuvad 1 tüüpi (AT₁) retseptorite vahendusel.

Farmakodünaamilised toimed

Kandesartaantsileksetiil on eelravim suu kaudu manustamiseks. Seedetraktist imendumisel muudetakse see estri hüdrolüüsi teel kiiresti aktiivseks ühendiks kandesartaaniks. Kandesartaan on AT₁-retseptorite suhtes selektiivne AIIIRA, mis seondub retseptoriga tugevasti ning dissotsieerub aeglaselt. Agonistlik toime puudub.

Kandesartaan ei inhibeeri AKE-t, mis muudab angiotensiin I angiotensiin II-ks ja lammutab bradükiniini. Puudub toime AKE-le, bradükiniinile või substants P-le. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus võrreldi kandesartaantsileksetiili ja AKE inhibiitoreid, oli köha esinemissagedus madalam kandesartaantsileksetiili saanud patsientide seas. Kandesartaan ei seondu ega blokeeri kardiovaskulaarses regulatsioonis teisi olulisi hormoonretseptoreid ega ionikanaleid. Antagonism angiotensiini (AT₁) retseptorile väljendub annusest sõltuva plasma reniini-, angiotensiin I ja angiotensiin II sisalduse tõusuna ning plasma aldosterooni kontsentratsiooni langusena.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Hüpertensioon

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

Pärast kandesartaantsileksetiili ühekordse annuse manustamist hüpertensioonivastane toime kujuneb välja tavaliselt 2 tunni jooksul. Kasutatud annusest olenemata saadakse maksimaalne vererõhu langus tavaliselt nelja nädala jooksul ja see püsib pikaajalise ravi jooksul. Vastavalt metaanalüüsi andmetele on keskmine lisanduv vererõhu langus väike annuse suurendamisel 16 mg-lt 32 mg-ni. 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 tõhusust ja taluvust võrreldi kahes randomiseeritud topeltpimedas uuringus, milles osales 1268 kerge kuni keskmise raskusega hüpertensiooniga patsienti. Vererõhu languse madalaim tase (süstoolne/diastoolne) oli 13,1/10,5 mmHg kui manustati kandesartaantsileksetiili 32 mg üks kord ööpäevas ning 10,0/8,7 mmHg kui manustati losartaankaaliumi üks kord ööpäevas (vererõhulanguse erinevus 3,1/1,8 mmHg, $p<0,0001/p<0,0001$).

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

Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi blokeerivate ravimite toime mustanahalistel (kuna nende reniinitase 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 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. Kolmekuulises kliinilises uuringus hüpertensiivsetel ja mikroalbuminuuria II tüüpi diabeetikutel kandesartaanravi vähendas valgu eritumist uriiniga (albumiini/kreatiniini suhet keskmiselt 30% võrra, 95% CI 15...42%). Praegu ei ole andmeid kandesartaani toime kohta diabeetilise nefropaatia progresseerumisel.

Randomiseeritud kliinilises uuringus kerge kuni keskmise raskusega hüpertensiooniga 4937 eaka patsiendiga (vanus 70...89 aastat, neist 80 aastased ja vanemad 21%) manustati kandesartaantsileksetiili annuses 8...16 mg (keskmine annus 12 mg) 1 kord ööpäevas keskmiselt 3,7 aasta vältel ja hinnati kardiovaskulaarset haigestumust ning suremust (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*). Kandesartaantsileksetiil või platseebo lisati tavapärasele antihüpertensiivsele ravimile. Vererõhu väärtused langesid algtasemelt 166/90 mmHg tasemele 145/89 mmHg kandesartaani grupis ja algtasemelt 167/90 mmHg tasemeni 149/82 mmHg kontrollgrupis. Rühmade vahel puudus statistiline erinevus esmase lõpptulemuse, 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 südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna 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 südameveresoonekonna 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, südameveresoonehaigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonehaigusega 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 1...6 ja 6...17-aastastel hüpertensiooniga lastel kahes randomiseeritud, topeltpimedas, mitmekeskuselises, 4-nädalases annuste vahemiku uuringus.

1...6-aastastest lastest randomiseeriti 93 last, kellest 74% olid neeruhaigusega, saama suukaudselt kandesartaansileksetiili suspensiooni annustes 0,05, 0,20 või 0,40 mg/kg üks kord ööpäevas.

Esmane analüüsimeetod oli kalle süstoolse vererõhu (*systolic blood pressure*, SBP) muutuses funktsionaalses annuses. SBP ja diastoolne vererõhk (*diastolic blood pressure*, DBP) vähenesid kandesartaansileksetiili kõigi kolme kasutatud annuse korral algväärtuselt 6,0/5,2 kuni

12,0/11,1 mmHg. Kuid kuna platseebograpp puudus, jäi vererõhulanguse tõeline suurusjärk siiski teadmata, mis muudab kasu-riski suhte kokkuvõtte tegemise selles vanusegrupis raskeks.

6...17-aastaste laste grupis randomiseeriti 240 patsienti saama kas platseebot või väikeses, keskmises

või suures annuses kandesartaansileksetiili suhtes 1: 2: 2: 2. Alla 50 mg kaaluvatele lastele olid kandesartaansileksetiili annused 2, 8 või 16 mg üks kord ööpäevas. Lastele kehakaaluga üle 50 kg

olid kandesartaansileksetiili annused 4, 16 või 32 mg üks kord ööpäevas. Koondannuses langetas kandesartaan SiSBP 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) võrra ja SiDBP ($P = 0,0029$) 6,6 mmHg võrra, võrreldes algväärtusega. Platseebograppis olid langused vastavalt 3,7 mmHg SiSBP ($p = 0,0074$) ja 1,80 mmHg SiDBP ($p = 0,0992$), võrreldes algväärtusega. Hoolimata kõrgest platseebotoimest olid kõik kandesartaani annused (ja kõik koondannused) platseebost oluliselt parema toimega. Maksimaalne vererõhku langetav toime lastel kehakaaluga alla ja üle 50 kg saavutati annustega vastavalt 8 mg ja 16 mg ja toime jäi sellel tasemel püsima.

Uuringus osalenutest oli 47% mustanahalised patsiendid ja 29% tütarlapsed, keskmine vanus koos standardveaga oli 12,9 +/- 2,6 aastat. 6...17-aastaste laste hulgas oli mustanahalistel lastel kalduvus saavutada nõrgem vererõhku langetav toime kui mittemustanahalistel lastel.

Südamepuudulikkus

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

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

CHARM-Alternative uuringus oli kardiovaskulaarse suremuse või kroonilisest südamepuudulikkusest tingitud esmase hospitaliseerimise koondtulemusnäitaja märkimisväärselt vähenenud kandesartaani

grupis võrreldes platseebogrupiga, riski suhe (HR) 0,77 (95% 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 koondtulemusnäitaja 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). Koondtulemusnäitaja mõlemad komponendid nii suremus kui haigestumus (kroonilise südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine) toetasid kandesartaani soodsat toimet. Kandesartaantsileksetiiliga ravi tulemusena paranes NYHA klass ($p = 0,008$).

CHARM-Added uuringus oli kardiovaskulaarse suremuse või kroonilisest südamepuudulikkusest tingitud esmase hospitaliseerimise koondtulemusnäitaja märkimisväärselt vähenenud kandesartaani grupis võrreldes platseebogrupiga, riski suhe (HR) 0,85 (95% CI: 0,75...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. Üldsuremuse või kroonilise südamepuudulikkuse tõttu esmase hospitaliseerimise koondtulemusnäitaja 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). Koondtulemusnäitajas mõlemad komponendid nii suremus kui haigestumus (südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine) toetasid kandesartaani soodsat toimet. Kandesartaantsileksetiiliga ravi tulemusena paranes NYHA klass ($p = 0,020$).

CHARM-Preserved uuringus kardiovaskulaarse suremuse või kroonilisest südamepuudulikkusest tingitud esmase hospitaliseerimise koondtulemusnäitaja statistiliselt olulist vähenemist ei täheldatud, 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 kogu populatsioonis, CHARM-Alternative ja CHARM-Added uuringutes, 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 võtsid nii beetaadrenoblokaatoreid kui AKE inhibiitoreid ning soodne toime saavutati sõltumata sellest, kas patsiendid kasutasid või ei kasutanud AKE inhibiitoreid ravijuhistes ettenähtud soovitatud annuses.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Suu kaudu manustamise järgselt muutub kandesartaantsileksetiil aktiivseks ravimiks kandesartaaniks. Pärast kandesartaantsileksetiili lahuse suukaudset manustamist on kandesartaani absoluutne biosaadavus ligikaudu 40%. Tabletina manustatud ravimi sama annuse suhteline biosaadavus ligikaudu 34% ning see muutub väga vähe. Seega on manustatud tableti absoluutne biosaadavus ligikaudu 14%. C_{max} (keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon) saabub 3...4 tundi pärast

tableti manustamist. Annuste korral, mis langevad terapeutilisse vahemikku, kandesartaani plasmakontsentratsioon suureneb lineaarselt koos annuse suurendamisega. Ei ole täheldatud soost tingitud erinevusi kandesartaani farmakokineetikas. Toit ei mõjuta oluliselt kandesartaani seerumi kontsentratsioonikõvera (AUC) alust pindala.

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

Toit ei mõjuta kandesartaani biosaadavust.

Biotransformatsioon ja eritumine

Kandesartaan eritub põhiliselt muutumatul kujul uriini ja sapiga ning ainult vähesel määral metaboliseerub maksas (CYP2C9). Olemasolevad koostoimeuuringud ei näita ravimi toimet CYP2C9¹le ja CYP3A4¹le. *In vitro* andmetele põhinedes ei ole *in vivo* oodata koosmõju ravimitega, mille metabolism sõltub tsütokroom P450 isoensüümidest CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4. Kandesartaani lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 9 tundi. Kandesartaan ei kumuleeru korduvannustamise tagajärjel.

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

Farmakokineetika patsientide erigruppidel

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

Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel korduval manustamisel suurenesid kandesartaani C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 50% ja 70% võrra, kuid lõplik $t_{1/2}$ 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 kahekordistunud. Hemodialüüsi saavate patsientide kandesartaani AUC oli sarnane raske neerukahjustusega patsientide omale.

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

Lapsed

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

1...6-aastaste laste hulgas said 10 last, kes kaalusid 10 kuni <25 kg ühekordses suukaudse suspensiooni annuse 0,2 mg/kg. Vanusest või kehakaalust sõltuvat korrelatsiooni C_{max} ja AUC vahel ei täheldatud.

Kliirensi kohta ei ole andmeid kogutud, seetõttu on kliirensi ja kehakaalu/vanuse vaheline võimalik korrelatsioon selles vanusegrupis teadmata.

6...17-aastaste laste hulgas said 22 last ühekordse annusena ühe 16 mg tableti. Vanuse ja C_{max} ning AUC vahelist korrelatsiooni ei täheldatud. Kuid kehakaal tundub oluliselt korreleeruvat C_{max} ($p=0,012$) ja AUC ($p=0,11$) väärtustega. Kliirensi kohta ei ole andmeid kogutud, seetõttu on kliirensi ja kehakaalu/vanuse vaheline võimalik korrelatsioon selles vanusegrupis teadmata.

Samade annuste manustamisel on > 6-aastastel lastel ekspositsioon täiskasvanutega sarnane.

Alla 1-aastastel lastel ei ole kandesartaantsileksetiili farmakokineetikat uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole täheldatud süsteemset või sihtorganite toksilist kahjustust. Prekliinilistes ohutusuuringutes avaldasid kandesartaani suured annused toimet hiirte, rottide, koerte ja ahvide neerudele ning erütrotsüütidega seotud parameetritele. Kandesartaan põhjustas punaverenäitajate langust (erütrotsüütide arvu vähenemine, hemoglobiinisalduse ja hematokriti langus). Kandesartaani poolt põhjustatud toime neerudele (nt interstitsiaalne nefriit, neerutorukeste distensioon ja basofiilsus; plasma kusiaine- ja kreatiniinisalduse tõus) võib olla teisene ning põhjustatud kandesartaani vererõhku langetavast toimest, mis põhjustas neerude perfusiooni häire. Lisaks sellele kandesartaan põhjustas ka jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat. Need muutused leiti olevat põhjustatud kandesartaani farmakoloogilisest toimest. Inimestel kasutatavate kandesartaani raviannuste puhul neerude jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasia/hüpertroofia ei ole asjakohane.

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

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

Puuduvad tõendid kartsinogeensuse kohta.

Prekliinilistes uuringutes normotensiivsete vastsündinud ja juveniilsete rottidega põhjustas kandesartaan keha- ja südame kaalu langust. Nagu täiskavanud loomadelgi, peetakse neid toimeid kandesartaani farmakoloogilise toime tulemuseks. Kõige väiksema annuse korral – 10 mg/kg, oli kandesartaantsileksetiili ekspositsioon vahemikus 12...78 korda kõrgem sellest tasemest, mida täheldati 1...6-aastastel lastel, kes said kandesartaantsileksetiili annuses 0,2 mg/kg, ja vahemikus 7...54 korda kõrgem 6...17 aastatel lastel, kes said kandesartaantsileksetiili annuses 16 mg. Kuna nendes uuringutes ei täheldatud annuse efekti, on ohutuspäärid südamekaalu toimele ja selle kliiniline tähtsus teadmata .

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteem mängib olulist rolli emakasiseses neerude arengus. On näidatud, et reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi blokeerimine tekitab väga noortel hiirtel neerude arengu häireid. Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi otseselt mõjutavate ainete manustamine võib mõjutada neerude normaalset arengut. Seetõttu ei tohi alla 1-aastased lapsed Carzan'i saada (vt lõik 4.3).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Hüdroksüpropüültselluloos (E 463)

Kroskarmelloosnaatrium (E 468)

Magneesiumstearaat (E 572)

Trietüültsitraat (E 1505)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC//Al Blister

Pakendi suurused: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ZENTIVA, k.s.,
U kabelovny 130,
102 37 Prague 10 Dolní Měcholupy
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

16 mg: 761511

32 mg: 761111

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.09.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.05.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2018