

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Canocord 4 mg, tabletid  
Canocord 8 mg, tabletid  
Canocord 16 mg, tabletid  
Canocord 32 mg, tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Candesartanum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

	4 mg tabletid	8 mg tabletid	16 mg tabletid	32 mg tabletid
Laktoos	88,73 mg	84,93 mg	77,33 mg	154,66 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

4 mg: Ümmargused, valged, kergelt kaksikkumerad, 7 mm läbimõõduga, poolitusjoonega ühel küljel ja kaldservadega tabletid.

8 mg: Ümmargused, roosakad, kergelt kaksikkumerad, 7 mm läbimõõduga, poolitusjoonega ühel küljel ja kaldservadega tabletid.

16 mg: Ümmargused, roosakad, kergelt kaksikkumerad, 7 mm läbimõõduga, poolitusjoonega ühel küljel ja kaldservadega tabletid.

32 mg: Ümmargused, roosakad, kergelt kaksikkumerad, 9 mm läbimõõduga, poolitusjoonega ühel küljel ja kaldservadega tabletid.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

- Essentsiaalne hüpertensioon täiskasvanutel.
- Arteriaalne hüpertensioon lastel ja noorukitel vanuses 6...18 eluaastat.
- Südamepuudulikkuse ja vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni languse (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon  $\leq 40\%$ ) ravi täiskasvanutel, kui 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).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

## Annustamine hüpertensiooni korral

Canocord'i soovitatav algannus ja säilitusannus on 8 mg üks kord ööpäevas.

Enamus antihüpertensiivsest toimest saavutatakse 4 nädala jooksul. Mõnedel patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrollitav, võib annust suurendada 16 mg-ni üks kord ööpäevas ja sellejärgselt maksimaalselt 32 mg-ni üks kord ööpäevas. Ravi tuleb muuta vastavalt vererõhu ravivastusele.

Canocord'i võib samuti manustada koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Hüdroklorotiasiidi lisamisel on tõestatud täiendav antihüpertensiivne toime Canocord'i erinevate annuste korral.

### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole algannuse kohandamine vajalik.

### *Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega patsiendid*

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

### *Neerukahjustusega patsiendid*

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

### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häire puhul on soovitatav algannus 4 mg üks kord ööpäevas. Annust korrigeeritakse sõltuvalt ravivastusest. Canocord on vastunäidustatud raske maksafunktsiooni häire ja/või kolestaasiga patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

### *Mustanahalised patsiendid*

Kandesartaani vererõhku langetav toime on mustanahalistel patsientidel väiksem kui mittemustanahalistel. Sellest tulenevalt võib vererõhu kontrolli all hoidmiseks Canocord'i annuse kohandamine ning kaasuva ravi määramine olla sagedamini vajalik just sellel patsientide rühmal (vt lõik 5.1).

## Lapsed

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

Soovitatav algannus on 4 mg üks kord ööpäevas.

- Patsiendid kehakaaluga vähem kui 50 kg: patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrollitav, võib annust suurendada maksimaalselt kuni 8 mg-ni üks kord ööpäevas.
- Patsiendid kehakaaluga 50 kg või enam: patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrollitav, võib annust suurendada kuni 8 mg-ni üks kord ööpäevas ja seejärel vajadusel kuni 16 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1).

Lastel ei ole uuringuid läbi viidud suuremate annustega kui 32 mg.

Enamus vererõhu langetavast toimest saavutatakse nelja nädala jooksul.

Lastel, kellel võib olla intravaskulaarne vedelikumaht vähenenud (nt diureetikumiga ravi saanud patsiendid, eriti neerufunktsiooni häire korral), tuleb ravi Canocord'i'ga alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all ning kaaluda tuleb ravi alustamist väiksema annusega kui soovitatav algannus (vt lõik 4.4).

Canocord'i ei ole uuritud lastel, kelle glomerulaarfiltratsiooni kiirus on alla 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vt lõik

4.4).

#### *Mustanahalised lapsed*

Kandesartaani vererõhku langetav toime on mustanahalistel patsientidel väiksem kui mittemustanahaliselt (vt lõik 5.1).

#### *Lapsed vanuses 1 kuni 6 eluaastat*

- Canocord'i 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.
- Canocord on vastunäidustatud lastel vanuses alla 1 eluaasta (vt lõik 4.3).

#### Annustamine südamepuudulikkuse korral

Canocord'i soovitatav algannus on 4 mg üks kord ööpäevas. Annuse suurendamine kuni 32 mg-ni üks kord ööpäevas (maksimaalne annus) või kuni kõrgeima talutud annuseni saavutatakse annuse kahekordistamisel vähemalt 2-nädalase intervalliga (vt lõik 4.4). Südamepuudulikkusega patsientide hindamisel tuleb alati jälgida neerufunktsiooni, sealhulgas kreatiniini ja kaaliumisisaldust seerumis. Canocord'i võib manustada koos teiste südamepuudulikkuse ravimitega, k.a AKE-inhibiitorid, beetablokaatorid, diureetikumid ja digoksiin, või neid sisaldavate kombinatsioonravimitega. Canocord'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 Canocord'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*

Annuse kohandamine ei ole vajalik eakatel patsientidel, intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega, neerufunktsiooni häirega või kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel.

#### Lapsed

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

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Canocord'i manustatakse 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).

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

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

#### Neerukahjustus

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

Kui Canocord'i kasutatakse neerukahjustusega hüpertensiivsetel patsientidel, on soovitatav regulaarselt jälgida kaaliumi ja kreatiniini taset seerumis. Väga raske või lõppstaadiumis neerukahjustusega

patsientidel (kreatiniini kliirens < 15 ml/min) on kogemus piiratud. Nendel patsientidel tuleb Canocord'i annust ettevaatlikult tiitrida, jälgides vererõhku.

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

#### Kasutamine lastel, sealhulgas neerufunktsiooni häirega lapsed

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

#### Kasutamine südamepuudulikkuse korral koos AKE inhibiitoritega

Kõrvaltoimete, eriti hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) risk võib suurened, kui Canocord'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 AT<sub>1</sub>-retseptorblokaadile, kuna plasma mahu vähenemise tõttu tekib reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiveerumine. Seetõttu on hemodialüüsi patsientidel vaja Canocord'i annust hoolikalt tiitrida ning vererõhku jälgida.

#### Neeruarteri stenoos

Teised reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavad ravimid, sealhulgas angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA-d), võivad bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeruarteri stenoosiga patsientidel suurendada kusi- ja kreatiniinisaldust veres.

#### Neeru siirdamine

Hiljutise neerusiirdamisega patsientidele Canocord'i manustamise kogemus puudub.

#### Hüpotensioon

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

Lastel, kellel võib olla intravaskulaarne vedelikumaht vähenenud (nt diureetikumiga ravi saanud patsiendid, eriti neerufunktsiooni häire korral), tuleb ravi Canocord'iga alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all; kaaluda tuleb ravi alustamist väiksema annusega kui soovitatav algannus (vt lõik 4.2).

#### Anesteesia ja kirurgia

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

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

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

#### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsientidel ei teki tavaliselt ravivastust vererõhku langetavatele

ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise kaudu. Seetõttu ei ole Canocord'i kasutamine selles populatsioonis soovitatav.

### Hüperkaleemia

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

Südamepuudulikkusega patsientidel võib ravi ajal Canocord'iga tekkida hüperkaleemia. Seetõttu soovitatatakse sellistel patsientidel perioodiliselt jälgida seerumi kaaliumitaset. AKE inhibiitori, kaaliumi säästva diureetikumi (nt spironolaktoon) ja Canocord'i kombinatsioon ei ole soovitatav ning seda tuleks teha ainult pärast võimaliku riski-kasu suhte hoolikat kaalumist.

### Rasedus

Raseduse ajal ei tohi alustada ravi AIIRA-dega. Välja arvatud juhul, kui ravi AIIRA-ga on äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravimile, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaks määratud ohutusprofiil. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-dega kohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivse raviga (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 rasedusaegse ekspoitsiooni riski (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

### Üldised hoiatused

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

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

### 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 kasutamise (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.

See ravim sisaldab laktoosmonohüdraati.

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

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

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

Kaaliumit säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate toidulisandite, soolaasendajate või teiste kaaliumisisaldust suurendava ravimite (nt hepariin) samaaegne kasutamine võib viia kaaliumi kontsentratsiooni suurenemisele vereseerumis. Vastavalt vajadusele tuleb kaaliumi taset seerumis jälgida (vt lõik 4.4).

Liitiumi koosmanustamisel AKE inhibiitoritega on tuvastatud seerumi liitiumi kontsentratsiooni 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 seerumi liitiumisisalduse hoolikas jälgimine.

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

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

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 pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimese trimestri ajal ei ole lõplikud, kuid väikest riski tõusu ei saa välistada. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed AIIRA-dega seotud riski osas, võivad sarnased riskid olemas olla teistel samasse ravimiklassi kuuluvatel preparaatidel. Kui AIIRA ravi on vältimatu, tuleb rasedust planeerivatel patsientidel ravi AIIRA-dega vahetada alternatiivse antihüpertensiivse ravimi vastu, mille ohutusala andmestik raseduse ajal kasutamiseks on teada. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-dega koheselt katkestada ning vajadusel alustada alternatiivse ravimiga.

Teadaolevalt põhjustab AIIRA-de kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril inimestel lootetoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdratsioon, 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 kasutanud AIIRA-sid, tuleb hüpotensiooni suhtes hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Imetamine

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

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad uuringud kandesartaani toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele. Arvesse tuleb võtta asjaolu, et Canocord-ravi vältel võib aeg-ajalt esineda pearinglust või väsimust.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Kõrge vererõhu 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 platseeborühmas (3,2%) 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 pearinglus/vertiigo, peavalu ja hingamisteede infektsioon.

Allpoololevas tabelis on toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsest kogemusest saadud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on tabelis 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)

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

##### *Laboratoorsete analüüside näitajad*

Üldjuhul kandesartaantsileksetiil ei mõjuta kliiniliselt oluliselt rutiinseid laboratoorseid näitajaid.

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibiitoritega on esinenud hemoglobiinitaseme vähest langust. Kandesartaantsileksetiili kasutavatel patsientidel ei ole laboratoorsete näitude rutiinne jälgimine vajalik. Neerupuudulikkusega patsientidel oleks siiski soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi- ja kreatiniinisaldust seerumis.

### Lapsed

4-nädalase kliinilise efektiivsuse uuringu ja 1-aastase avatud uuringu käigus jälgiti kandesartaantsileksetiili ohutust 255 kõrgvererõhu diagnoosiga lapsel ja noorukil vanuses 6...18 aastat (vt lõik 5.1). Peaaegu kõikides erinevates organsüsteemi klassides esines lastel kõrvaltoimeid sageli või aeg-ajalt. Kuigi kõrvaltoimete profiil ja raskusaste on sarnane täiskasvanute omale (vt tabel ülal), esineb kõiki kõrvaltoimeid lastel ja noorukitel suurema sagedusega, eriti järgmised:

- Peavalu, pearinglus ja ülemiste hingamisteede infektsioon esinevad väga sageli ( $\geq 1/10$ ) lastel ja sageli ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) täiskasvanutel.
- Köha esineb väga sageli ( $\geq 1/10$ ) lastel ja väga harva ( $< 1/10000$ ) täiskasvanutel.
- Nahalööve esineb sageli ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) lastel ja väga harva ( $< 1/10000$ ) täiskasvanutel.
- Hüperkaleemia, hüponatreemia ja maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded esinevad aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) lastel ja väga harva ( $< 1/10000$ ) täiskasvanutel.
- Siinusarütmia, nasofarüingiit ja palavik esinevad sageli ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) ning orofarüngeaalne valu väga sageli ( $\geq 1/10$ ) lastel, täiskasvanutel ei ole nendest teatatud. Siiski tuleb arvestada, et need on mööduvad ja laialtlevinud lapsea haigused.

Kandesartaantsileksetiili üldine kõrvaltoimete profiil lastel ei erine oluliselt täiskasvanute omast.

### Südamepuudulikkuse ravi

Ilmnenu kõrvaltoimete profiil kandesartaantsileksetiili kasutamisel südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidel oli vastavuses ravimi farmakoloogiliste omadustega ning patsientide tervisliku seisundiga. CHARM kliinilises uuringus, kus võrreldi kandesartaantsileksetiili annustes kuni 32 mg (n=3803) platseeboga (n=3796), katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu 21,0% patsientidest kandesartaantsileksetiili grupist ning 16,1% platseebo grupist. Kõige sagedasemateks registreeritud kõrvaltoimeteks olid hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerufunktsiooni häire. Need kõrvaltoimed esinesid sagedamini üle 70-aastastel patsientidel, diabeetikutel või isikutel, kes kasutasid lisaks teisi reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavaid ravimeid, eriti AKE inhibiitoreid ja/või spironolaktooni.

Allpool olevas tabelis on toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsest kogemusest saadud kõrvaltoimed.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Leukopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperkaleemia
	Väga harv	Hüponatreemia
Närvisüsteemi häired	Väga harv	Pearinglus, peavalu
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon
Seedetrakti häired	Väga harv	Iiveldus
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Maksaensüümide aktiivsuse tõus, maksafunktsiooni häired või hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga harv	Angioödeem, lööve, nõgestõbi, pruritus
Lihaste, luustiku 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 Canocord´iga ravitud patsientidel oli sagedaseks kõrvaltoimeks hüperkaleemia ja neerukahjustus. Soovitav on seerumi kreatiniini ning kaaliumi taseme perioodiline jälgimine (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Farmakoloogiliste omaduste alusel võiks üleannustamise peamiseks ilminguteks olla sümptomaatiline hüpotensioon ja pearinglus. Üksikute üleannustamise (kuni 672 mg kandesartaantsileksetiili) juhtude kirjelduste põhjal on teada, et patsiendi taastumine kulges tuisistusteta.

### 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 näiteks füsioloogilist lahust. Kui eeltoodud abinõud ei osutu küllaldaseks, võib manustada sümptomimeetilisi ravimeid.

Kandesartaani ei ole võimalik eemaldada organismist hemodialüüsi abil.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiin II antagonistid,  
ATC-kood: C09CA06.

### Toimemehhanism

Angiotensiin II on reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemis toimiv primaarne vasoaktiivne hormoon, mis omab olulist rolli hüpertensiooni, südamepuudulikkuse ja teiste kardiovaskulaarsete häirete patofüsioloogias. Samuti osaleb ta sihtorganite hüpertroofia ja kahjustuste kujunemisel. Angiotensiin II peamised füsioloogilised toimed, nagu veresoonte ahendamise, aldosterooni stimulatsioon, soola ja vee homöostaasi reguleerimine ja raku kasvu stimulatsioon, on vahendatud 1. tüüpi (AT<sub>1</sub>) retseptorite kaudu.

### Farmakodünaamilised toimed

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

Kandesartaan ei inhibeeri AKE-d, mis muudab angiotensiin I angiotensiin II-ks ja lammutab bradükiniini. Puudub toime AKE-le, bradükiniinile või substants P-le. Kandesartaani ja AKE inhibiitorite võrdlemisel kontrollitud kliinilistes uuringutes oli köha esinemissagedus kandesartaantsileksetiili saanud patsientide rühmas väiksem. Kandesartaan ei seondu ega blokeeri teiste kardiovaskulaarses reguleerimises oluliste hormoonide retseptoreid või ionikanaleid.

Angiotensiin II (AT<sub>1</sub>) retseptorite antagonismi tulemus on annusest sõltuv reniini aktiivsuse ning angiotensiin I ja angiotensiin II sisalduse suurenemine ja aldosterooni sisalduse vähenemine vereplasmas.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### Hüpertensioon

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

Pärast ühekordse kandesartaantsileksetiili 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 annuse suurenemisel 16 mg-lt 32 mg-ni väike. Keskmisest suuremat toimet võiks oodata 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 keskmise raskusega hüpertensiooniga patsienti. Enne uue annuse sissevõtmist mõõdetud süstoolse ja diastoolse vererõhu langused olid 32 mg kandesartaantsileksetiili manustamisel 1 kord ööpäevas 13,1/10,5 mmHg ja 100 mg losartaankaaliumi manustamisel 1 kord ööpäevas 10,0/8,7 mmHg (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 sedastatav suurenenud kõrgevererõhuvastane toime.

Reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi blokeerivate ravimite antihüpertensiivne toime mustanahalistel on vähem väljendunud kui mittemustanahalistel (kuna nende reniinitase on madal). Kandesartaani puhul on olukord samasugune. Avatud uuringus 5156 diastoolse hüpertensiooniga patsiendil täheldati mustanahalistel patsientidel kandesartaanraviga oluliselt väiksemat vererõhu langust kui mittemustanahalistel (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 seda, kusjuures neeru vaskulaarne resistentsus ja filtratsioonifraktsioon vähenevad. Kolm kuud kestnud kliinilises uuringus vähendas kandesartaantsileksetiilravi hüpertensiivsetel ja mikroalbuminuriaga II tüüpi diabeetikutel 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 kerge kuni keskmise raskusega hüpertensiooniga 4937 eakale patsiendile (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 uuriti kardiovaskulaarset haigestumust ja suremust (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*). Kandesartaantsileksetiil või platseebo lisati tavapärasele antihüpertensiivsele ravimile. Vererõhu väärtused langesid algtasemelt 166/90 tasemele 145/80 mmHg kandesartaanigrupis 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 müokardiinfarkt) osas. 1000 patsiendiaasta kohta oli kandesartaani grupis 26,7 juhtumit ning kontrollgrupis 30,0 juhtumit (suhteline risk 0,89, 95% CI 0,75 kuni 1,06;  $p = 0,19$ ).

#### *Lapsed – hüpertensioon*

Kahes 4-nädalases randomiseeritud topeltpimedas hulgikeskuselises eri annustega uuringus hinnati 1...6-aastastel ning 6...17-aastastel hüpertensiivsetel lastel kandesartaani vererõhuvastast toimet.

93 1...6-aastast patsienti, kellest 74%-l oli neeruhaigus, randomiseeriti kandesartaantsileksetiili suukaudse suspensiooni rühma, annustes 0,05, 0,20 või 0,40 mg/kg üks kord ööpäevas. Analüüsi esmaseks meetodiks oli süstoolse vererõhu (SVR) muutuse tõus annuse funktsioonina. SVR ja diastoolne vererõhk (DVR) langesid 6,0/5,2 kuni 12,0/11,1 mmHg võrreldes algväärtusega kandesartaantsileksetiili kõigi kolme kasutatud annuse korral. Platseeborühma puudumise tõttu on tegelik vererõhutoime ulatus teadmata, mistõttu kasu-riski suhte hindamine on selles vanuserühmas raskendatud.

240 6...17-aastast patsienti randomiseeriti kas platseebo või kandesartaantsileksetiili rühmadesse (vastavalt kas madala, keskmise või kõrge annuse rühma), suhtes 1:2:2:2. Vähem kui 50 kg kehakaaluga lastele manustati kandesartaantsileksetiili vastavalt 2, 8 või 16 mg üks kord ööpäevas. Üle 50 kg kehakaaluga laste jaoks olid annused vastavalt 4, 16 või 32 mg üks kord ööpäevas. Analüüsil ilmnes, et ühendatud annuses kandesartaan langetas SiSVR 10,2 mmHg võrra ( $p < 0,0001$ ) ja SiDVR 6,6 mmHg võrra ( $p = 0,029$ ) algväärtusest. Ka platseeborühmas toimus vererõhu langus, SiSVR 3,7 mmHg võrra ( $p = 0,0074$ ) ja SiDVR 1,8 mmHg võrra ( $p = 0,0992$ ) algväärtusest. Hoolimata laialdasest platseeboefektist olid kõik üksikud kandesartaani annused (ning kõik ühendatud annused) oluliselt paremad kui platseebo. Maksimaalne ravivastus vererõhu languse näol tekkis vähem kui 50 kg kehakaaluga lastel 8 mg annusele ning üle 50 kg kehakaaluga lastel 16 mg annusele; seejärel toime ei suurenenud. Uuringusse hõlmatud patsientidest olid 47% mustanahalised ja 29% naissoost; keskmine vanus koos standardhälbega oli 12,9 +/- 2,6 aastat.

6...17-aastaste laste hulgas avaldus vererõhu langus tagasihoidlikumalt mustanahaliste seas võrreldes mittemustanahaliste patsientidega.

### Südamepuudulikkus

CHARM-uuringu (ingl *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 ACE inhibiitoriga selle ravi talumatuse tõttu (peamiselt kõha esinemise tõttu, 72%), *CHARM-Added* ( $n=2548$ ) patsientidel, kelle LVEF  $\leq 40\%$  ning kes said kaasuvat ravi ACE inhibiitoriga, *CHARM-Preserved* ( $n=3023$ ) patsientidel, kelle LVEF  $> 40\%$ . Patsiendid optimaalsete näitajatega südamepuudulikkuse raviks randomiseeriti platseebo- või kandesartaantsileksetiiligruppi (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 raviti mediaalselt 37,7 kuud. Pärast 6-kuulist ravi kasutasid 89% patsientidest kandesartaantsileksetiili ja neist 63% 32 mg annust.

*CHARM-Alternative* uuringus oli kardiovaskulaarse suremuse või esmase südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiste koond-tulemusnäitaja märkimisväärselt vähenenud kandesartaanigrupis võrreldes platseebogrupiga, riski suhe (HR) 0,77 (95% usaldusvahemik (CI) 0,67...0,89  $p < 0,001$ ). Selle alusel on suhteline riski langus 23%. 33% (95% CI: 30,1...36,0) kandesartaani patsientidest ja 40% (95% CI: 37,0...43,1) platseebo patsientidest kogesid seda tulemusnäitajat, 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 esmase südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste koond-tulemusnäitaja oli samuti märkimisväärselt langenud kandesartaanigrupis HR 0,80 (95% CI 0,70...0,92  $p = 0,001$ ). 36,6% (95% CI: 33,7...39,7) kandesartaani patsientidest ja 42,7% (95% CI: 39,6...45,8) platseebo patsientidest kogesid seda tulemusnäitajat, absoluutne erinevus 6,0% (95% CI: 10,3...1,8). Koond-tulemusnäitajas komponendina kajastunud nii suremus kui haigestumus (südamepuudulikkuse tõttu

hospitaliseerimine) toetasid kandesartaani soodsat toimet. Kandesartaantsileksetiiliga ravi tulemusena paranes NYHA klass ( $p=0,008$ ).

*CHARM-Added* uuringus oli kardiovaskulaarse suremuse või esmase südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiste koond-tulemusnäitaja märkimisväärselt vähenenud kandesartaanigrupis võrreldes platseebogrupiga, riski suhe (HR) 0,85 (95%CI 0,75...0,96  $p=0,011$ ). Selle alusel on suhteline riski langus 15%. 37,9% (95% CI: 35,2...40,6) kandesartaani patsientidest ja 42,3% (95% CI: 39,6...45,1) platseebo patsientidest kogesid seda tulemusnäitajat, absoluutne erinevus 4,4% (95% CI: 8,2...0,6). 23 patsienti vajasis uuringu käigus ravi, vältimaks patsiendi surma kardiovaskulaarse ataki tõttu või hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu. Üldsuremuse või esmase südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste koond-tulemusnäitaja oli samuti märkimisväärselt langenud kandesartaani grupis, HR 0,87 (95% CI: 0,78...0,98  $p=0,021$ ). 42,2% (95% CI: 39,5...45,0) kandesartaani patsientidest ja 46,1% (95% CI: 43,4...48,9) platseebo patsientidest kogesid seda tulemusnäitajat, absoluutne erinevus 3,9% (95% CI: 7,8...0,1). Koond-tulemusnäitajas komponenditena kajastunud nii suremus kui haigestumus toetasid kandesartaani soodsat toimet. Kandesartaantsileksetiiliga ravi tulemusena paranes NYHA klass ( $p=0,020$ ).

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

Kolme CHARM-uuringut eraldi hinnates ei olnud üldsuremuse langus statistiliselt oluline. Siiski hinnati üldsuremust 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 manustasid nii beetablokaatoreid ja AKE inhibiitoreid ning soodne toime saavutati sõltumata sellest, kas patsiendid kasutasid AKE inhibiitoreid ravijuhistes määratletud sihtannuses või mitte.

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.

#### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

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

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

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

kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

## 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 %. Tabletinä manustatud ravimi sama annuse suhteline biosaadavus on 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. Kandesartaani kontsentratsioon vereseerumis suureneb lineaarselt koos annuse suurendamisega raviannustes. Kandesartaani farmakokineetika ei sõltu patsiendi soost. Toit ei mõjuta oluliselt kandesartaani seerumi kontsentratsiooni-kõveraalse pindala (AUC) suurust. Kandesartaanist seondub tugevasti vereplasma valkudega (üle 99%). Kandesartaani jaotusruumala on 0,1 l/kg.

Toit ei mõjuta kandesartaani biosaadavust.

### Biotransformatsioon ja eritumine

Kandesartaan eritub põhiliselt muutumatul kujul uriini ja sapi kaudu ning ainult väike osa elimineeritakse pärast metaboliseerumist maksas (CYP2C9). Koostoitete uuringutel ei ole ravimil leitud toimet CYP2C9'le ja CYP3A4'le. *In vitro* andmetele põhinedes ei ole *in vivo* oodata koosmõju ravimitega, mille metabolism sõltub tsütokroom P450 isoensüümidest CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4. Kandesartaani lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 9 tundi. Korduv manustamine ei põhjusta kumulatsiooni.

Kandesartaani plasma kogukliirens 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 ligikaudu 26% kandesartaanist uriiniga ja 7% inaktiivse metaboliidina. Kandesartaan eritub roojaga 56% ja inaktiivse metaboliidina 10%.

### Farmakokineetika patsientide erirühmadel

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

Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel suurenesid korduva manustamise korral kandesartaani  $C_{max}$  ja AUC vastavalt ligikaudu 50% ja 70%, kuid  $t_{1/2}$  jäi samaks võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Samad muutused raske neerufunktsiooni häirega patsientidel olid vastavalt 50% ja 110%. Raske neerufunktsiooni häirega patsientidel kandesartaani lõplik  $t_{1/2}$  ligikaudu kahekordistus. Hemodialüüsitavatel patsientidel oli kandesartaani AUC näitajad sarnased raske neerukahjustusega patsientide omadega.

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 hüpertensiivsetel 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 ohutusuringutes avaldasid kandesartaani suured annused toimet hiirte, rottide, koerte ja ahvide neerudele ning erütrotsüütidega seotud parameetritele. Kandesartaan põhjustas erütrotsüütide parameetrite vähenemist (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit). Toime neerule (interstitsiaalne nefriit, neerutorukeste distensioon, basofiilsed tuubulid; plasma kusiaine ja kreatiniinisaldus tõus) võib olla teisene ning põhjustatud kandesartaani vererõhku langetavast toimest, mis põhjustas neerude perfusiooni häire. Kandesartaan võib põhjustada ka jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat. Need muutused on tõenäoliselt põhjustatud kandesartaani farmakoloogilisest toimest. Inimestel kasutatavates raviannustes ei ole jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasia/hüpertroofia olulised.

Prekliinilistes uuringutes normaalse vererõhuga äsjasündinud ja noortel rottidel põhjustas kandesartaan kehamassi ja südamelihasmassi vähenemist. Sarnaselt täiskasvanud loomadele on need toimed põhjustatud ilmselt kandesartaani farmakoloogilisest toimest. Madalaima annuse juures, 10 mg/kg, oli kandesartaani kontsentratsiooni tase seerumis 12 kuni 78 korda kõrgem kui 1...6-aastastel lastel, kes said kandesartaantsileksetiili annuses 0,2 mg/kg, ning 7 kuni 54 korda kõrgem kui 6...17-aastastel, kes said kandesartaantsileksetiili annuses 16 mg. Kuna neis uuringutes jälgitud toime taset ei hinnatud, on teadmata südamelihasmassile avaldatud toime ohutusvahemik ja selle leiu kliiniline tähtsus.

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

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

Puuduvad tõendid kartsinogeensuse kohta.

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

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Makrogool 8000

Hüdroksüpropüültselluloos

Karmellooskaltsium

Magneesiumstearaat  
Punane raudoksiid (E172) – (ainult 8 mg, 16 mg ja 32 mg tablettides)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

2 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC/Al blisterpakend  
Pakendis on 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Canocord 4 mg: 741111  
Canocord 8 mg: 741211  
Canocord 16 mg: 741311  
Canocord 32 mg: 741411

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.05.2011  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.04.2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Detsember 2018