

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Candisil HCT, 8 mg/12,5 mg tabletid  
Candisil HCT, 16 mg/12,5 mg tabletid  
Candisil HCT, 32 mg/12,5 mg tabletid  
Candisil HCT, 32 mg/25 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Candisil HCT 8 mg/12,5 mg tabletid: üks tablett sisaldab 8 mg kandesartaantsileksetiili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Candisil HCT 16 mg/12,5 mg tabletid: üks tablett sisaldab 16 mg kandesartaantsileksetiili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Candisil HCT 32 mg/12,5 mg tabletid: üks tablett sisaldab 32 mg kandesartaantsileksetiili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Candisil HCT 32 mg/25 mg tabletid: üks tablett sisaldab 32 mg kandesartaantsileksetiili ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Candesartanum, hydrochlorothiazidum*

Abiaine:

Üks 8 mg/12,5 mg tablett sisaldab 103,0 mg laktoosmonohüdraati.

Üks 16 mg/12,5 mg tablett sisaldab 94,6 mg laktoosmonohüdraati.

Üks 32 mg/12,5 mg tablett sisaldab 201,7 mg laktoosmonohüdraati.

Üks 32 mg/25 mg tablett sisaldab 189,2 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

Candisil HCT 8 mg/12,5 mg tabletid on poolitusjoonega piklikud valget värvi tabletid.

Candisil HCT 16 mg/12,5 mg tabletid on piklikud oranži värvi tabletid.

Candisil HCT 32 mg/12,5 mg tabletid on poolitusjoonega piklikud kollast värvi tabletid.

Candisil HCT 32 mg/25 mg tabletid on poolitusjoonega piklikud oranži värvi tabletid.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdeks annusteks jagamiseks..

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Candisil HCT soovitatav annus on 1 tablett 1 kord ööpäevas.

Soovitav on tiitrida eraldi toimeainete (kandesartaantsileksetiil ja hüdroklorotiasiid) annus. Vahetut üleminekut monoterapialt Candisil HCT ravile võib kaaluda kliinilise sobivuse korral. Üleminekul hüdroklorotiasiidi monoterapialt on soovitatav tiitrida kandesartaantsileksetiili annust. Patsientidele, kellel vererõhk ei ole piisavalt stabiliseeritud kandesartaantsileksetiili või hüdroklorotiasiidi monoterapiaga ega Candisil HCT väiksemate annustega, võib manustada Candisil HCT-d suuremates annustes.

Põhiline antihüpertensiivne toime saavutatakse tavaliselt ravi esimese 4 nädala jooksul.

### Eirirühmad

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

#### *Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega patsiendid*

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

#### *Neerufunktsiooni häiretega patsiendid*

Sellel patsientide rühmal eelistatakse lingudiureetikume tiasiididele. Kerge kuni keskmise raskusega neerufunktsiooni häire korral (kreatiniini kliirens  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kehapindala kohta) on soovitatav enne ravi alustamist Candisil HCT-ga kandesartaantsileksetiili annust tiitrida (kandesartaantsileksetiili soovituslik algannus nendel patsientidel on 4 mg).

Candisil HCT on vastunäidustatud raske neerufunktsiooni häirega patsientidel (kreatiniini kliirens  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kehapindala kohta) (vt lõik 4.3).

#### *Maksafunktsiooni häirega patsiendid*

Kerge kuni keskmise raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel on soovitatav enne ravi alustamist Candisil HCT-ga kandesartaantsileksetiili annust tiitrida (kandesartaantsileksetiili soovituslik algannus nendel patsientidel on 4 mg).

Raske maksafunktsiooni häire ja/või kolestaasiga haigetel on Candisil HCT vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *Lapsed*

Candisil HCT ohutust ja efektiivsust lastel vanuses sünnist kuni 18 aastani ei ole uuritud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Candisil HCT-d võib võtta koos toiduga või ilma.

Toit ei mõjuta kandesartaani biosaadavust.

Hüdroklorotiasiidi ja toidu vahel ei ole kliiniliselt olulist koostoimet.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete, sulfoonamiidi derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes. Hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske neerufunktsiooni häire (kreatiniini kliirens  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kehapindala kohta).
- Raske maksafunktsiooni häire ja/või kolestaas.
- Refraktaarne hüpokaleemia ja hüperkaltseemia.
- Podagra.
- Candisil HCT 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**

##### Neerufunktsiooni häire / neerutrantsplantatsioon

Nendel patsientidel eelistatakse lingudiureetikume tiasiididele. Candisil HCT manustamisel neerufunktsiooni häirega patsientidele on soovitatav regulaarselt jälgida kaaliumi, kreatiniini ja urea taset.

Candisil HCT manustamise kohta hiljutise neerutrantsplantatsiooniga haigetele puudub kogemus.

##### Neeruarteri stenoos

Reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi toimivad ravimid, sh angiotensiin II retseptorite antagonistid (AIIRA-d), võivad suurendada vere urea ja seerumi kreatiniini sisaldust bilateraalse või ühe neeruarteri stenoosiga patsientidel.

##### Reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad.

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

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

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

##### Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemine

Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemise ja/või naatriumi taseme langusega patsientidel võib sarnaselt teiste reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi toimivate ravimitega tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Seetõttu ei soovitata Candisil HCT-d kasutada enne nende seisundite korrigeerimist.

##### Anesteesia ja kirurgia

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

##### Maksakahjustus

Häirunud maksafunktsiooni või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleb tiasiiddiureetikume kasutada ettevaatusega, kuna ka väiksemad vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häired võivad soodustada maksakooma teket. Puuduvad kliinilised kogemused Candisil HCT tablettide kasutamisel maksafunktsiooni häirega patsientidel.

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

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega tuleb Candisil HCT manustamisel hemodünaamiliselt oluliste aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientidele 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 Candisil HCT tablettide kasutamine soovitatav.

##### Elektrolüütide tasakaalu häired

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

Tiasiiddiureetikumid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning see võib põhjustada kaltsiumi

konsentratsiooni tõusu seerumis. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla peidetud hüperparatüroidismi tunnuseks. Enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist tuleb ravi tiasiididega katkestada.

Hüdroklorotiasiid suurendab annusest olenevalt kaaliumi eritumist uriiniga ning see võib põhjustada hüpokaleemiat. Kombinatsioonis kandesartaansileksetiiliga näib see hüdroklorotiasiidi toime vähem väljenduvat. Hüpokaleemia risk on suurem maksatsirroosiga patsientidel, forsseeritud diureesiga patsientidel, patsientidel, kelle elektrolüütide suukaudne saamine on puudulik ning patsientidel, kes saavad samal ajal kortikosteroide või adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) ravi.

Ravi jooksul kandesartaansileksetiiliga võib tekkida hüperkaleemia, eriti südamepuudulikkuse ja/või neerufunktsiooni häire korral. Candisil HCT manustamine koos kaaliumi säilitavate diureetikumide, kaaliumipreparaatide või soolaasendajatega või teiste seerumi kaaliumitaset tõsta võivate ravimitega (nt hepariinnaatrium) võib põhjustada seerumi kaaliumisisalduse tõusu. Vastavalt vajadusele tuleb kaaliumi taset seerumis jälgida.

Tiasiidid teadaolevalt suurendavad magneesiumisisaldust uriinis, mis võib põhjustada hüpomagneseemiat.

#### Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Ravi tiasiididiureetikumiga võib vähendada glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada antidiabeetiliste ravimite, sh insuliini annuse korrigeerimine. Tiasiidravi ajal võib latentne suhkurtõbi manifesteeruda. Tiasiididiureetikumiraviga on seostatud ka kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu. Siiski täheldati Candisil HCT-s sisalduvate annuste puhul ainult minimaalseid toimeid. Tiasiididiureetikumid tõstavad seerumi kusihappe kontsentratsiooni, mis võib tundlikel patsientidel esile kutsuda podagra.

#### Valgustundlikkus

Tiasiididiureetikumide kasutamise ajal on täheldatud valgustundlikkust (vt lõik 4.8). Valgustundlikkuse reaktsiooni ilmnemisel on soovitatav ravi katkestada. Kui ravi taasalustamine on vältimatu, on soovitatav katta päikesele või kunstlikule UV-kiirgusele eksponeeritud nahapind.

#### Üldine

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

Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidile võivad tõenäolisemalt ilmneda varasemast teadaoleva allergiaga või astmaga patsientidel.

Tiasiididiureetikumide kasutamisel on teatatud süsteemse erütematoosse luupuse juhtude ägenemisest või aktiveerumisest.

Candisil HCT antihüpertensiivset toimet soodustab teiste vererõhuravimite kasutamine.

See ravimpreparaat sisaldab abiainaena laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

#### Rasedus

Ravi AIIRA-dega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui ravi AIIRA-ga on äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil raseduse ajal on kindlaks määratud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-dega kohe katkestada ning vajaduse korral alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

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

Kliinilistes farmakokineetilistes uuringutes on hinnatud koostoimeid muuhulgas varfariini, digoksiini, suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste ravimite (nt etüüülöstradiool/levonorgestrel),

glibenklamiidi ja nifedipiiniga. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole neis uuringutes leitud.

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

Candisil HCT ja kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide või soolaasendajatega või teiste seerumi kaaliumitaset tõsta võivate ravimitega (nt hepariinnaatrium) samaaegsel kasutamisel võib tekkida hüperkaleemia. Vajadusel tuleb kaaliumi taset seerumis jälgida (vt lõik 4.4).

Diureetikumide põhjustatud hüpokaleemia ja hüpomagneseemia suurendavad digitaalsete glükosiidide ja antiarütmikumide võimalikku kardiotoksilist toimet. Seerumi kaaliumisisaldust tuleb regulaarselt jälgida Candisil HCT koosmanustamisel nende preparaate ja järgmiste preparaate, mis võivad indutseerida *torsade de pointes* teket:

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

Liitiumi koosmanustamisel AKE inhibiitorite või hüdroklorotiasiidiga on teatatud seerumi liitiumi kontsentratsiooni pöörduvast suurenemisest ja toksilisusest. Samasugusest toimest on teatatud ka angiotensiin II retseptorite antagonistide kasutamisel. Kandesartaani ja hüdroklorotiasiidi koosmanustamine liitiumiga ei ole soovitatav. Kui see kombinatsioon osutub hädavajalikuks, on soovitatav seerumi liitiumisisaldust hoolikalt jälgida.

Angiotensiin II retseptori antagonisti ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (>3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed mittesteroidsed põletikuvastased ravimid) samaaegsel manustamisel võib ilmnedada vererõhku langetava toime nõrgenemine.

Sarnaselt AKE inhibiitoritele võib angiotensiin II retseptori antagonistide ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite samaaegne kasutamine suurendada neerupuudulikkuse, sealhulgas võimaliku ägeda neerupuudulikkuse riski, samuti tõsta kaaliumi taset seerumis, eriti eelnevalt langenud neerufunktsiooniga patsientidel. Nende ravimite omavahelisel kombineerimisel tuleb olla ettevaatlik, eriti vanemaegsete patsientide korral. Patsiendid peavad tarbima piisavalt vett. Kombineeritud ravi alustamisel ning perioodiliselt ravi jooksul on vajalik jälgida neerufunktsiooni.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid vähendavad hüdroklorotiasiidi diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Kolestipool ja kolestüramiin vähendavad hüdroklorotiasiidi imendumist.

Hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate lihasrelaksantide (nt tubokurariin) toimet.

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

Tiasiidid võivad suurendada diasoksiidi ja beetablokaatorite hüperglükeemilist toimet.

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

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkeohtu.

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

Koosmanustamine alkoholi, barbituraatide või anesteetikumidega võib süvendada posturaalset hüpotensiooni.

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

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

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

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

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

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniini-angiotensiini-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 monoterapiiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

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

##### Rasedus

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

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

Epidemioloogilised tõendid teratogeensuse riski osas raseduse esimesel trimestril pärast AKE inhibiitorite kasutamist ei ole lõplikud, kuid väikest riski tõusu ei saa välistada. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed AIIRA-dega seotud riski osas, eksisteerivad sarnased riskid teistel samasse ravimiklassi kuuluvatel preparaatidel. Kui AIIRA ravi ei ole vältimatu, tuleb rasedust planeerivatel haigetel ravi AIIRA-dega vahetada alternatiivse antihüpertensiivse ravi vastu, mille ohutusalane andmestik raseduse ajal kasutamiseks on teada. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-dega kohe katkestada ning vajaduse korral alustada alternatiivset ravi.

Teadaolevalt põhjustab AIIRA kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril inimestel lootetoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdramnion, kolju luustumise pidurdumine) ja vastsündinu toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui raseduse teise trimestri ajal on kasutatud AIIRA-sid, on soovitatav neerufunktsiooni ja koljut kontrollida ultraheliuuringul.

Imikuid, kelle emad on kasutanud AIIRA-sid, tuleb hüpotensiooni suhtes hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

##### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta raseduse, eriti esimese trimestri ajal, ei ole piisavalt andmeid. Loomkatseid ei ole piisavalt tehtud.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Arvestades hüdroklorotiasiidi farmakoloogilist mehhanismi, võib selle kasutamine teise ja kolmanda trimestri ajal halvendada fetoplatseentaarset perfusiooni ning

põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

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

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

### Imetamine

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

Candisil HCT-d ei soovitata kasutada imetamise ajal, kuna sellekohane teave puudub. Eelistada tuleb alternatiivseid ravimeid, millel on olemas ohutusalane andmestik kasutamiseks imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiidi eritub rinnapiima väikestes kogustes. Suurtes annustes tiasiidid põhjustavad tugevat diureesi ning võivad pärssida piima tootmist. Candisil HCT kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav.

Kui kandesartaani/hüdroklorotiasiidi kasutatakse imetamise ajal, tuleb annus hoida nii väiksena kui võimalik.

### Fertiilsus

Kandesartaantsileksetiil ei mõjutanud rottide fertiilsust. Puuduvad andmed kandesartaantsileksetiili võimaliku mõju kohta inimeste fertiilsusele. Puuduvad andmed hüdroklorotiasiidi võimaliku mõju kohta loomade või inimeste fertiilsusele.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Sõidukeid juhtides või masinaid käsitsedes tuleb arvesse võtta asjaolu, et Candisil HCT ravi vältel võib aeg-ajalt esineda peeringlust või väsimust.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

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

Kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi kliinilistes uuringutes olid kõrvaltoimed sarnased nendega, millest on varem raporteeritud kandesartaantsileksetiili ja/või hüdroklorotiasiidiga.

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

Selles lõigus toodud kõrvaltoimed 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 ( $< 1/10000$ ) ning teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
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
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Maksaensüümide aktiivsuse tõus, maksafunktsiooni häired või hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga harv	Angioödeem, lööve, nõgestõbi, sügelus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga harv	Seljavalu, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Neerukahjustus, k.a neerupuudulikkus eelsoodumusega natsientidel (vt lõik 4.4)

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

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	Leukopeenia, neutropeenia/agranulotsütoos, trombotsütopeenia, aplastiline aneemia, luuüdi pärssimine, hemolüütiline aneemia.
Immuunsüsteemi häired	Harv	Anafülaktilised reaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperglükeemia, hüperurikeemia, elektrolüütide tasakaalu häired (k.a. hüponatreemia ja hüpokaleemia)
Psühhiaatrilised häired	Harv	Unehäired, depressioon, rahutus
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus, vertiigo
	Harv	Paresteesia
Silma kahjustused	Harv	Mööduv nägemise ähmastumine
	Teadmata	Äge müopia, äge suletudnurga glaukoom
Südame häired	Harv	Arütmiaid
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Posturaalne hüpotensioon
	Harv	Nekrotiseeruv angiit (vaskuliit, kutaanne vaskuliit)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Respiratoorne distress (k.a pneumoniit ja kopsuturse)
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Anoreksia, söögiisu kaotus, mao ärritus, kõhulahtisus, kõhukinnisus
	Harv	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Harv	Ikterus (intrahepaatiline kolestaatiline kollatõbi)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve, urtikaaria, valgustundlikkuse reaktsioonid
	Harv	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, erütematoosluupusele sarnased kutaansed reaktsioonid, erütematoosluupuse nahavormi taasägenemine
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Harv	Lihasspasmid
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Glükosuuria



	Harv	Neerufunktsiooni häired ja interstitsiaalne nefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Nõrkus
	Harv	Palavik
Uuringud	Sage	Kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus seerumis
	Harv	Uurea ja kreatiniini taseme tõus seerumis

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

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

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

### Ravi

Candisil HCT üleannustamise ravi kohta spetsiifilised andmed puuduvad. Siiski soovitatakse üleannustamise korral rakendada järgmisi meetmeid.

Vajadusel kutsuda esile oksendamine või teha maoloputus. Sümptomaatilise hüpotensiooni korral rakendada sümptomaatilist ravi ning jälgida elutähtsaid funktsioone. Patsient tuleb panna lamama, jalad pea tasapinnast kõrgemal. Kui sellest ei piisa, tuleb plasmamahtu suurendada isotoonilise naatriumkloriidilahuse infusiooni teel. Kontrollida ning vajaduse korral korrigeerida seerumi elektrolüütide taset ja happe-aluse tasakaalu. Kui eelpool toodud meetmetest ei piisa, tuleb manustada sümptomimeetilisi ravimeid.

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Angiotensiin II on reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi primaarne vasoaktiivne hormoon ning osaleb hüpertensiooni ja teiste kardiovaskulaarsete häirete patofüsioloogias. Ta osaleb ka organite hüpertroofia patogeneesis ja lõpporgani kahjustuste tekkes. Angiotensiin II peamised füsioloogilised toimed (nagu vasokonstriksioon, aldosterooni stimulatsioon, soola ja vee homöostaasi regulatsioon ning rakkude kasvu stimulatsioon) toimuvad 1 tüüpi (AT<sub>1</sub>) retseptorite vahendusel.

Kandesartaantsileksetiil on eelravim, mis muutub seedeelundkonnas imendumise käigus estri hüdrolüüsi teel kiirelt aktiivseks ühendiks kandesartaaniks. Kandesartaan on AT<sub>1</sub>-retseptorite suhtes selektiivne angiotensiin II retseptorite antagonist, mis seondub retseptoriga tugevalt ning dissotsieerub nõrgalt. Agonistlik toime puudub.

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

Randomiseeritud kliinilises uuringus (SCOPE s.o *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*) 4937 eaka kerge või keskmise raskusega hüpertensiooniga patsiendiga (vanus 70...89 aastat, 21% vanuses 80 või vanemad) hinnati 8...16 mg (keskmine annus 12 mg) kandesartaantsileksetiili üks kord ööpäevas mõju kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele keskmiselt 3,7 aasta jooksul. Patsiendid said raviks kandesartaani või platseebot ning vajaduse korral teisi antihüpertensiivseid preparaate. Kandesartaanrühmas langes vererõhk tasemelt 166/90 mmHg tasemel 145/80 mmHg ning platseeborühmas tasemelt 167/90 mmHg tasemele 149/82 mmHg. Esmases tulemusnäitajas, tõsise kardiovaskulaarse sündmuse (kardiovaskulaarne suremus, mitfefataalne insult ja mitfefataalne müokardiinfarkt) sageduses ei leitud statistiliselt olulist erinevust. Kandesartaanrühmas ilmnis 26,7 sündmust 1000 patsientaasta kohta, võrreldes 30 sündmusega 1000 patsientaasta kohta platseeborühmas (suhteline risk 0,89, 95% usaldusvahemik 0,75...1,06, p=0,19).

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

Suuremahulised kliinilised uuringud on näidanud, et pikaajaline ravi hüdroklorotiasiidiga vähendab kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse riski.

Kandesartaani ja hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivsed toimed on aditiivsed.

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

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

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

Randomiseeritud, topeltpimedas paralleelsete rühmadega kliinilises uuringus, kus osales 1975 randomiseeritud patsienti, kelle vererõhk ei olnud täielikult kontrolli all 32 mg kandesartaantsileksetiili kasutamisel üks kord ööpäevas, andis 12,5 mg või 25 mg hüdroklorotiasiidi lisamine täiendava vererõhu

languse. Kandesartaantsileksetiil/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon annuses 32 mg/25 mg oli efektiivsem kui kombinatsioon annuses 32 mg/12,5 mg; üldine keskmine vererõhu langus oli vastavalt 16/10 mmHg ja 13/9 mmHg.

Kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi toime tõhusus ei sõltu vanusest ega soost.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and *i*n combination with Ramipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi ACE-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 monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste ACE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. ACE-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 ACE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonekonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonekonnaga 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.

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

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

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

### Imendumine ja jaotumine

#### *Kandesartaantsileksetiil*

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

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

#### *Hüdroklorotiasiid*

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

Hüdroklorotiasiid seondub plasmavalkudega ligikaudu 60% ulatuses. Hüdroklorotiasiidi jaotusruumala

on ligikaudu 0,8 l/kg.

### Biotransformatsioon ja eritumine

#### *Kandesartaantsileksetiil*

Kandesartaan eritub peamiselt muutumatult uriini ja sapiga ning ainult vähesel määral metaboliseerub maksas (CYP2C9). Koostoimete uuringutes ei ole ravimil leitud toimet CYP2C9-le ja CYP3A4-le. *In vitro* andmetele põhinedes ei ole *in vivo* oodata koosmõju ravimitega, mille metabolism sõltub tsütokroom P450 isoensüümidest CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4. Kandesartaani lõplik poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) on ligikaudu 9 tundi. Kandesartaan ei kumuleeru mitmekordse annustamise tagajärjel. Kandesartaani poolväärtusaeg (ligikaudu 9 tundi) ei muutu kandesartaantsileksetiili kombineerimisel hüdroklorotiasiidiga. Kombinatsioonravimi mitmekordne manustamine ei põhjusta monoterapiaga võrreldes kandesartaani kumuleerumist.

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

#### *Hüdroklorotiasiid*

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

### Farmakokineetika patsientide erigruppides

#### *Kandesartaantsileksetiil*

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

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

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

#### *Hüdroklorotiasiid*

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kvalitatiivselt uusi toksilisuse leide kombinatsioonpreparaadil, võrreldes üksikute toimeainetega, ei ole leitud. Prekliinilistes ohutusalastes uuringutes avaldab suurtes annustes manustatud kandesartaan toimet neerudele ning punase vereloome parameetritele hiirtel, rottidel, koertel ja ahvidel. Kandesartaan põhjustas punase vereloome parameetrite languse (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit). Kandesartaan avaldas toimet neerudele (nagu regeneratsioon, tuubulite dilatatsioon ja basofiilia, urea

ja kreatiniini kontsentratsiooni tõus plasmas), mis võib olla sekundaarne renaalset perfusiooni mõjutavale kandesartaani toimele. Hüdroklorotiasiidi lisamine põhjustas kandesartaani nefrotoksilisuse suurenemist. Lisaks indutseeris kandesartaan jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat.

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

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

Kandesartaan ja hüdroklorotiasiid näitasid mõlemad suurtes kontsentratsioonides/annustes manustatuna genotoksilist toimet. *In vitro* ja *in vivo* genotoksilised uuringud on näidanud, et kandesartaani ja hüdroklorotiasiidi kasutamisel kliinilistes tingimustes on mutageense või klastogeense aktiivsuse avaldumine ebatõenäoline.

Puuduvad tõendid selles osas, et kumbki toimeaine oleks kartsinogeenne.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Hüdroksüpropüütselluloos (HPC-L)  
Laktoosmonohüdraat  
Maisitärklis  
Dietüleenglükoolmonoetüleeter (*Transcutol*)  
Magneesiumstearaat  
Kaltsiumkarmelloos  
Punane raudoksiid (E-172)  
Kollane raudoksiid (E-172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

Alumiinium-PVC (töödeldud PE/PVDC).  
Pakendi suurused: 7, 14, 15, 28, 28x1 (üksikannus), 30, 50, 50x1 (üksikannus), 56, 56x1 (üksikannus) 98, 98x1 (üksikannus), 100 ja 300 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Laboratorios Liconsa, S.A.  
Gran Vía Carlos III, 98, 7th floor  
08028 - Barcelona,  
Hispaania

#### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

8 mg/12,5 mg: 829913  
16 mg/12,5 mg: 830113  
32 mg/12,5 mg: 830013  
32 mg/25 mg: 830213

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.11.2013  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12.09.2018

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

september 2018