

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Canocombi, 8 mg/12,5 mg tabletid  
Canocombi, 16 mg/12,5 mg tabletid  
Canocombi, 32 mg/12,5 mg tabletid  
Canocombi, 32 mg/25 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Canocombi, 8 mg/12,5 mg tabletid  
Üks tablett sisaldab 8 mg kandesartaantsileksetiili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.  
Canocombi, 16 mg/12,5 mg tabletid  
Üks tablett sisaldab 16 mg kandesartaantsileksetiili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.  
Canocombi, 32 mg/12,5 mg tabletid  
Üks tablett sisaldab 32 mg kandesartaantsileksetiili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.  
Canocombi, 32 mg/25 mg tabletid  
Üks tablett sisaldab 32 mg kandesartaantsileksetiili ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Candesartanum, hydrochlorothiazidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

	8 mg/12,5 mg	16 mg/12,5 mg	32 mg/12,5 mg	32 mg/25 mg
Laktoos	73,06 mg	65,46 mg	142,79 mg	130,91 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Canocombi 8 mg/12,5 mg tabletid on valged, kaksikkumerad, ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon.

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

Canocombi 16 mg/12,5 mg tabletid on kahvaturossad, kaksikkumerad, ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon.

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

Canocombi 32 mg/12,5 mg tabletid on kollakasvalged, kaksikkumerad, ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon.

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

Canocombi 32 mg/25 mg tabletid on kahvaturossad, kaksikkumerad, ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanud patsientidel, kellel kandesartaantsileksetiili või

hüdroklorotiasiidi monoterapia ei taga piisavat vererõhu langust.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine hüpertensiooni korral

Canocombi soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas.

Soovitatav on annust tiitrida üksikute toimeainete (kandesartaantsileksetiil ja hüdroklorotiasiid) kaupa. Kliinilise vajaduse korral võib kaaluda otsest üleminekut monoterapialt Canocombi ravile. Eelneva hüdroklorotiasiidi monoterapia korral on soovitatav kandesartaantsileksetiili annust tiitrida. Canocombi't võib kasutada patsientidel, kelle vererõhk ei ole optimaalselt kontrollitav kandesartaantsileksetiili või hüdroklorotiasiidi monoterapiaga või Canocombi väiksemate tugevustega.

Antihüpertensiivne toime saavutatakse enamasti 4 nädala jooksul pärast ravi alustamist.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad patsiendid*

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

#### *Intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega patsiendid*

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

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kehapindala [*Body Surface Area*, BSA] kohta) soovatakse annust tiitrida.

Canocombi on vastunäidustatud raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA) (vt lõik 4.3).

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka raskusega kroonilise maksahaigusega patsientidel on soovitatav kandesartaantsileksetiili annust tiitrida.

Raske maksakahjustuse ja/või kolestaasiga patsientidel on Canocombi vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *Lapsed*

Canocombi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses sünnist kuni 18 aastani ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Canocombi't võib võtta koos söögiga või ilma.

Toit ei mõjuta kandesartaani biosaadavust.

Hüdroklorotiasiidi ja toidu vahel ei ole kliiniliselt olulist koostoimet.

## 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või sulfoonamiidi derivaatide suhtes. Hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA).
- Raske maksakahjustus ja/või kolestaas.
- Refraktaarne hüpokaleemia ja hüperkaltseemia.
- Podagra.
- Canocombi samaaegne kasutamine koos aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud diabeedi või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

On tõendeid, et AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptorite antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (sh äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptorite antagonistide või aliskireeni kombineeritud kasutamise teel (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, peab see toimuma ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüüte ja vererõhku.

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

##### Neerukahjustus

Nii nagu teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerivate ravimitega, võib ka Canocombi ravi saavatel tundlikel patsientidel oodata neerufunktsiooni muutusi (vt lõik 4.3).

##### Neerutrantsplaatatsioon

Canocombi manustamise osas neerutrantsplaatatsiooniga haigetele on kogemust vähe.

##### Neeruarteri stenoos

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavad ravimid, sealhulgas angiotensiin II retseptorite antagonistid (AIIRA-d), võivad kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeru arteri stenoosiga patsientidel suurendada vere kusihappe- ja kreatiniinisaldust.

##### Intravaskulaarse veremahu vähenemine

Intravaskulaarse veremahu vähenemise ja/või naatriumitaseme langusega patsientidel võib sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate ravimitega tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Seetõttu ei soovitata Canocombi't kasutada enne nende seisundite korrigeerimist.

##### Anesteesia ja kirurgia

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

##### Maksakahjustus

Maksafunktsiooni häire või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleb tiasiidide kasutada ettevaatusega, sest ka väiksemad muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad soodustada maksakooma teket. Puudub Canocombi kasutamise kliiniline kogemus maksakahjustusega patsientidel.

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

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega peab hemodünaamiliselt olulise aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia haigete ravimisel olema eriti ettevaatlik.

##### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsientidel ei teki üldjuhul ravivastust vererõhku langetavatele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise kaudu. Seetõttu ei ole nendel patsientidel Canocombi kasutamine soovitatav.

##### Elektrolüütide tasakaalu häired

Sobivate ajavahemike 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 ajutist ja vähest kaltsiumi kontsentratsiooni suurenemist seerumis. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi tunnus. Enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist tuleb ravi tiasiididega katkestada.

Hüdroklorotiasiid suurendab annusest sõltuvalt kaaliumi eritumist uriiniga ning see võib põhjustada hüpokaleemiat. Kombinatsioonis kandesartaantsileksetiiliga tundub see hüdroklorotiasiidi toime olevat vähem väljendunud. Hüpokaleemia risk võib olla suurenenud maksatsirroosiga patsientidel, samuti patsientidel, kellel forsseeritakse diureesi, elektrolüütide puuduliku suukaudse manustamise korral ning samaaegset kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) ravi saavatel patsientidel.

Ravi kandesartaantsileksetiiliga võib põhjustada hüperkaleemiat, eriti südamepuudulikkuse ja/või neerukahjustuse korral. Canocombi kasutamine koos AKE inhibiitorite, aliskireeni, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide või soolaasendajatega või teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (nt hepariinnaatrium, ko-trimoksasool ehk trimetoprim/sulfametoksasool) võib põhjustada seerumi kaaliumisisalduse suurenemist. Kaaliumisisaldust tuleb kontrollida vastavalt vajadusele. On näidatud, et tiasiidid suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mis võib põhjustada hüpomagneesiumiat.

#### Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Ravi tiasiiddiureetikumiga võib vähendada glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada antidiabeetiliste ravimite, sh insuliini annuse korrigeerimine. Tiasiidravi ajal võib latentne suhkurtõbi manifesteeruda. Tiasiiddiureetikumiraviga on seostatud ka kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu. Canocombi's sisalduvate annuste puhul täheldati ainult minimaalseid toimeid. Tiasiiddiureetikumid suurendavad seerumi kusihaape kontsentratsiooni, mis võib tundlikel patsientidel põhjustada podagra avaldumist.

#### Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamise ajal on täheldatud valgustundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.8). Valgustundlikkusreaktsiooni ilmnemisel on soovitatav ravi lõpetada. Kui ravi taasalustamine on vältimatu, on soovitatav kaitsta katmata nahapiirkondi päikese või kunstliku UVA-kiirguse eest.

#### Üldine

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, sh angiotensiin II retseptorite antagonistide kasutamise korral täheldatud ägedat hüpotensiooni, asoteemiat, oliguuriat või harva ägedat neerupuudulikkust. Sarnaselt kõikide antihüpertensiivsete ravimitega võib ülemäärane vererõhu langus südame isheemiatõve või aterosklerootilise tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel esile kutsuda südamelihase infarkti või ajuinsuldi. Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes võivad tekkida patsientidel, kellel on või ei ole allergia või bronhiaalastma anamneesi, kuid need tekivad suurema tõenäosusega vastava anamneesiga patsientidel. Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on teatatud süsteemse erütematoosse luupuse juhtude ägenemisest või aktiveerumisest.

Canocombi antihüpertensiivset toimet võib soodustada teiste vererõhku langetavate ravimite kasutamine.

Canocombi tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### Rasedus

Raseduse ajal ei tohi alustada ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega (AIIRA-d). Välja arvatud juhul, kui AIIRA-ravi jätkamine on hädavajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamiseks tõestatud ohutusprofiil.

Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-dega kohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati kumulatiivsest hüdroklorotiasiidi annusest sõltuv mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovitama neil regulaarselt kontrollida nahka uute nahamuutuste suhtes ja kõikidest kahtlastest nahamuutustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsiente juhendama võtma võimalikke ennetusmeetmeid, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kasutama kokkupuute korral piisavat kaitset. Kahtlaseid nahamuutusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem esinenud mitte-melanoomne nahavähk, peab ravi jätkamist hüdroklorotiasiidiga hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

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

Kliinilistes farmakokineetilistes uuringutes on hinnatud koostoimeid muuhulgas varfariini, digoksiini, suukaudsete kontratseptiivide (nt etünnüülöstradiol/levonorgestreel), glibenklamiidi ja nifedipiiniga. Nendes uuringutes ei leitud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

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

Canocombi ja kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide või soolaasendajate või teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimite (nt naatriumhepariin, ko-trimoksasool ehk trimetoprim/sulfametoksasool) samaaegsel kasutamisel võib tekkida hüperkaleemia. Vastavalt vajadusele tuleb jälgida kaaliumisisaldust (vt lõik 4.4).

Diureetikumide poolt põhjustatud hüpokaleemia ja hüpomagneseemia soodustavad digitaalsete glükosiidide ja antiarütmikumide võimalikku kardiotoksilist toimet. Seerumi kaaliumisisaldust on soovitatav regulaarselt jälgida Canocombi koosmanustamisel nende ja järgmiste ravimitega, mis võivad esile kutsuda *torsade de pointes*'i tekke:

- 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).
- muud ravimid (nt bepridiil, tsisapriid, difemaniil, i.v. erütromütsiin, halofantriin, ketanseriin, misolastiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, terfenadiin, i.v. vinkamiin).

Liitiumi samaaegsel manustamisel koos angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite või hüdroklorotiasiidiga on kirjeldatud seerumi liitiumi kontsentratsiooni pöörduvat suurenemist ja toksilisust. Sarnast toimet on kirjeldatud ka AIIRA-de kasutamisel. Kandesartaani ja hüdroklorotiasiidi koosmanustamine liitiumiga ei ole soovitatav. Kui selle kombinatsiooni kasutamine osutub vajalikuks, on soovitatav seerumi liitiumisisalduse hoolikas jälgimine.

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

Sarnaselt AKE inhibiitoritega võib AIIRA-de ja MSPVA-de samaaegsel kasutamisel suurendada neerufunktsiooni halvenemise (sealhulgas võimaliku ägeda neerupuudulikkuse) ning seerumi kaaliumisisalduse suurenemise risk, eriti eelnevalt langenud neerufunktsiooniga patsientidel. Nende ravimite kombineerimisel peab olema ettevaatlik, eriti eakatel patsientidel. Patsiendid peavad tarbima

piisavalt vedelikku ning kombineeritud ravi alustamisel ja regulaarselt ravi ajal on vajalik jälgida neerufunktsiooni.

MSPVA-d vähendavad hüdroklorotiasiidi diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Kolestipool või 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 kaltsiumisisaldust ning annust vastavalt korrigeerida.

Tiasiidid võivad suurendada beetablokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet.

Antikoliinergilised ained (nt atropiin, biperideen) võivad suurendada tiasiiddiureetikumide biosaadavust seedetrakti motoorika ja mao tühjenemise aeglustamise kaudu.

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkeohtu.

Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ning tugevdada nende müelosupressiivset toimet.

Koosmanustamisel alkoholi, barbituraatide või anesteetikumidega võib süveneda posturaalne hüpotensioon.

Ravi tiasiiddiureetikumiga võib vähendada glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada antidiabeetiliste ravimite, sh insuliini, annuse korrigeerimine. Metformiini tuleb kasutada ettevaatusega laktatsidoosi ohu tõttu, mis võib tekkida hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel.

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

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

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

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

Kliinilistest uuringutest saadud andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokeerimine ACE inhibiitorite, angiotensiin II retseptorite antagonistide või aliskireeni kombineeritud kasutamise teel on seotud kõrvaltoimete, nagu hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni halvenemise (sh äge neerupuudulikkus) suurema esinemissagedusega võrreldes üksiku RAAS-i toimiva ravimi kasutamisega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

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

##### Rasedus

##### *Angiotensiin II retseptorite 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 andmed teratogeensuse riski kohta pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimese trimestri ajal ei ole lõplikud, kuid riski väikest tõusu ei saa välistada. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed AIIRA-dega seotud riski kohta, võivad sarnased riskid esineda teiste samasse ravimirühma kuuluvate preparaatide puhul. Kui AIIRA-ravi jätkamist peetakse hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerivatel patsientidel ravi AIIRA-dega vahetada alternatiivse antihüpertensiivse ravi vastu, millel on raseduse ajal kasutamiseks tõestatud ohutusprofiil. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-dega kohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

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

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta raseduse (eriti esimese trimestri) ajal ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Arvestades hüdroklorotiasiidi farmakoloogilist toimemehhanismi, võib selle kasutamine teise ja kolmanda trimestri ajal ohustada fetoplatsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusaegsete tursete, rasedusaegse hüpertensiooni või preeklampsia korral, sest esineb plasmamahu vähenemise ning platsentaarse hüpoperfusiooni oht ilma soodsas mõjuta haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui muud ravi ei ole võimalik kasutada.

#### Imetamine

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

Canocombi't ei soovitata kasutada imetamise ajal, kuna sellekohane teave puudub. Eelistada tuleb alternatiivseid ravimeid, millel on paremini tõestatud ohutusprofiil kasutamiseks imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiidi eritub rinnapiima väikestes kogustes. Suurtes annustes tiasiidid intensiivistavad diureesi ning võivad pärssida piima produktsiooni. Canocombi kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Canocombi't kasutatakse imetamise ajal, tuleb kasutada nii väikest annust kui võimalik.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Liiklusvahendeid juhtides või masinatega töötades tuleb arvesse võtta asjaolu, et Canocombi-ravi vältel võib aeg-ajalt esineda pearinglust või väsimust.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

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

Canocombi kliinilistes uuringutes piirdusid kõrvaltoimed nendega, millest oli eelnevalt teatatud kandesartaantsileksetiili ja/või hüdroklorotiasiidi puhul.

Allolevas tabelis on toodud kandesartaantsileksetiili kõrvaltoimed, mida on esinenud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Hüpertensiivsete patsientidega läbi viidud kliiniliste uuringute andmete koondanalüüsis määratleti kandesartaantsileksetiili kõrvaltoimetena neid kõrvaltoimeid, mille esinemissagedus oli vähemalt 1% suurem võrreldes platseeborühmaga.

Lõigus 4.8 esitatud tabelites kasutatud esinemissagedused on järgmised:

- 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	Esinemissagedus	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	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 suurenemine, maksafunktsiooni häired või hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga harv	Angioödeem, lööve, urtikaaria, kihelus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga harv	Seljavaalu, liigesvalu, lihaskramplid
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Neerukahjustus, sh neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4)

Järgnevas tabelis on toodud hüdroklorotiasiidi monoterapia (tavaliselt 25 mg või suuremate annuste) puhul täheldatud kõrvaltoimed.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	Teadmata	Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) <sup>1</sup>
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	Leukopeenia, neutropeenia/agranulotsütoos, trombotsütopeenia, aplastiline aneemia, luuüdi depressioon, hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired	Harv	Anafülaktilised reaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperglükeemia, hüperurikeemia, elektrolüütide tasakaalu häired (sh hüponatreemia ja hüpokaleemia)
Psühhiaatrilised häired	Harv	Unehäired, depressioon, rahutus



Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus, vertiigo
	Harv	Paresteesia
Silma kahjustused	Harv	Mööduv ähmane nägemine
	Teadmata	Äge müoopia, äge suletudnurga glaukoom
Südame häired	Harv	Südame rütmihäired
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Posturaalne hüpotensioon
	Harv	Nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, naha vaskuliit)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Respiratoorne distress (sh pneumoniit ja kopsuturse)
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Anoreksia, söögiisu kadumine, maoärritus, kõhulahtisus, kõhukinnisus
	Harv	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Harv	Ikterus (intrahepaatiline kolestaatiline ikterus)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve, urtikaaria, valgustundlikkusreaktsioonid
	Harv	Toksiline epidermaalne nekrolüüs
	Teadmata	Süsteemne erütematoosne luupus, erütematoosse luupuse nahavorm
Lihaste, luustiku 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 sisalduse suurenemine
	Harv	Vere urea ja seerumi kreatiniini sisalduse suurenemine

<sup>1</sup> Mitte-melanoomne nahavähk: epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Farmakoloogiliste omaduste alusel on kandesartaantsileksetiili üleannustamise põhilisteks ilminguteks tõenäoliselt sümptomaatiline hüpotensioon ja pearinglus. Üksikute üleannustamisjuhtude (kuni 672 mg kandesartaantsileksetiili) kirjelduste põhjal kulges patsiendi taastumine tüsistusteta.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamise põhiliseks ilminguks on äge vedeliku ja elektrolüütide kaotus. Samuti võib esineda järgmisi sümptomeid: pearinglus, hüpotensioon, janu, tahhükardia,

ventrikulaarsed rütmihäired, unisus/teadvushäired ning lihaskrambid.

### Ravi

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

Vajadusel kutsuda esile oksendamise või teha maoloputus. Sümptomaatilise hüpotensiooni korral alustada sümptomaatilist ravi ning jälgida elutähtsaid funktsioone. Patsient tuleb panna lamama, jalad pea tasapinnast kõrgemal. Kui sellest ei piisa, tuleb isotoonilise naatriumkloriidilahuse infusiooni abil suurendada plasmamahtu. Kontrollida ning vajadusel korrigeerida seerumi elektrolüütide taset ja happe-aluse tasakaalu. Kui eelmainitud meetmetest ei piisa, võib manustada sümpatomimeetilisi ravimeid.

Kandesartaan ei ole organismist eemaldatav hemodialüüsi teel. Ei ole teada, millisel määral on hüdroklorotiasiid eemaldatav hemodialüüsi teel.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II antagonistid ja diureetikumid, ATC-kood: C09DA06.

#### Toimemehhanism

Angiotensiin II on reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi tähtsaim vasoaktiivne hormoon, mis osaleb hüpertensiooni ja teiste kardiovaskulaarsete häirete patofüsioloogias. See osaleb ka organite hüpertroofia ja lõpporganite kahjustuste tekkes. Angiotensiin II peamised füsioloogilised toimed (vasokonstriktsioon, aldosterooni stimulatsioon, soola ja vee homöostaasi regulatsioon ning rakkude kasvu stimulatsioon) toimuvad I. tüüpi (AT<sub>1</sub>) retseptorite vahendusel.

#### Farmakodünaamilised toimed

Kandesartaantsileksetiil on eelravim, mis muudetakse seedetraktis imendumise käigus toimuva estri hüdrolüüsi teel kiiresti aktiivseks ravimiks kandesartaaniks. Kandesartaan on AT<sub>1</sub>-retseptorite suhtes selektiivne angiotensiin II retseptorite antagonist, mis seondub retseptoriga tugevalt ning vabaneb aeglaselt. Agonistlik toime puudub.

Kandesartaan ei mõjuta AKE-d ega teisi ensüümsüsteeme, mida tavaliselt seostatakse AKE inhibiitorite kasutamisega. Kuna puudub toime kiniinide lagundamisele või teiste ainete (nt substants P) metabolismile, ei ole AIIRA-d tõenäoliselt seotud kõhaga. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus võrreldi kandesartaantsileksetiili ja AKE inhibiitoreid, oli kõha esinemissagedus väiksem kandesartaantsileksetiili saanud patsientide seas. Kandesartaan ei seonu ega blokeeri teisi kardiovaskulaarsüsteemi regulatsioonis olulisi hormoonretseptoreid ega ioonkanaleid. Antagonism AT<sub>1</sub>-retseptoritele väljendub annusest sõltuva plasma reniini, angiotensiin I ja angiotensiin II sisalduse tõusu ning plasma aldosterooni kontsentratsiooni langusena.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Randomiseeritud kliinilises uuringus, kus osales 4937 kerge kuni keskmise raskusega hüpertensiooniga eakat patsienti (vanus 70...89 aastat, neist 21% 80-aastased või vanemad), hinnati kandesartaantsileksetiili 8...16 mg (keskmine annus 12 mg) üks kord ööpäevas mõju kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele keskmiselt 3,7 aasta vältel (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*). Patsiendid said kandesartaantsileksetiili või platseebot, vajadusel koos muu antihüpertensiivse raviga. Vererõhu väärtused langesid algtasemelt 166/90 mmHg tasemeni 145/80 mmHg kandesartaani rühmas ja algtasemelt 167/90 mmHg tasemeni 149/82 mmHg kontrollrühmas. Rühmade vahel puudus statistiliselt oluline erinevus esmase tulemusnäitaja osas, milleks olid rasked kardiovaskulaarsed juhtumid (kardiovaskulaarne suremus, mittefataalne insult ja mittefataalne müokardiinfarkt). Kandesartaani rühmas esines 26,7 juhtumit ja kontrollrühmas

30,0 juhtumit 1000 patsiendiaasta kohta (suhteline risk 0,89, 95% CI 0,75...1,06; p=0,19).

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

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

Mitte-melanoomne nahavähk: epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidiga kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalrakk-kartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidiga suure kasutatud koguanuse (kumulatiivne annus  $\geq 50\ 000$  mg) kohandatud šansisuhe basaalrakk-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalrakk-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse kasutatud annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidiga kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud šansisuhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~ 25 000 mg) šansisuhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~ 100 000 mg) šansisuhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

Kandesartaani ja hüdroklorotiasiidiga antihüpertensiivsed toimed on aditiivsed.

Canocombi kutsus kõrgeenenud vererõhuga haigetel esile annusest sõltuva ja pikaajalise arteriaalse vererõhu languse ilma südame löögisageduse reflektorse suurenemiseta. Ei ole täheldatud tõsist või ülemäärast esimesele annusele järgnevat hüpotensiooni ega ravi lõpetamisele järgnevat vererõhu tõusu. Pärast Canocombi üksikannuse manustamist saabub antihüpertensiivne toime tavaliselt 2 tunni jooksul. Pideva ravi korral saavutatakse enamuse vererõhu langusest nelja nädala jooksul ning see püsib pikaajalise ravi vältel. Üks kord ööpäevas manustatud Canocombi tagab tõhusa ja sujuva vererõhu languse 24 tunni vältel ning vererõhu väärtuste erinevus ravimi maksimaalse toime ajal ja vahetult enne uue annuse manustamist on väike. Topeltpime randomiseeritud uuring näitas, et üks kord ööpäevas manustatud Canocombi 16 mg/12,5 mg tagas oluliselt tõhusama vererõhu languse suuremal hulgal patsientidel kui üks kord ööpäevas manustatud 50 mg/12,5 mg losartaani/hüdroklorotiasiidiga kombinatsioon. Topeltpimedates randomiseeritud uuringutes tuvastati, et Canocombi põhjustab ravi käigus vähem kõrvaltoimeid (eriti kõha) kui AKE inhibiitorite ja hüdroklorotiasiidiga kombinatsioonid.

Kahes kliinilises (randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga paralleelsete rühmadega) uuringus, kus osales vastavalt 275 ja 1524 randomiseeritud patsienti, saavutati Canocombi kombinatsioonide 32 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg kasutamisel vererõhu langus vastavalt 22/15 mmHg ja 21/14 mmHg võrra ning need olid oluliselt efektiivsemad kui vastavad 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, saavutati 12,5 mg või 25 mg hüdroklorotiasiidiga lisamisega täiendav vererõhu langus. Canocombi kombinatsioon annuses 32 mg/25 mg oli oluliselt efektiivsem kui kombinatsioon annuses 32 mg/12,5 mg; üldine keskmine vererõhu langus oli vastavalt 16/10 mmHg ja 13/9 mmHg.

Canocombi toime tõhusus ei sõltu vanusest ega soost.

Hetkel puuduvad andmed Canocombi kasutamise kohta patsientidel, kellel on

neeruhaigus/nefroopia, südame vasaku vatsakese funktsiooni langus/südame paispuudulikkus või anamneesis müokardiinfarkt.

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 ACE inhibiitori ja angiotensiin II retseptorite antagonistiga.

Uuringus ONTARGET osalesid eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või II tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva organkahjustusega patsiendid. Uuringus VA NEPHRON-D osalesid II tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefroopaatiaga patsiendid.

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

ACE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptorite antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefroopaatiaga 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 retseptorite antagonistiga II 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 huvi pakkuvatest kõrvaltoimetest ja tõsistest kõrvaltoimetest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerufunktsiooni häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

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

### Imendumine ja jaotumine

#### *Kandesartaantsileksetiil*

Pärast suukaudset manustamist muudetakse 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 kontsentratsioon seerumis ( $C_{max}$ ) saabub 3...4 tundi pärast tableti manustamist. Kandesartaani kontsentratsioon seerumis suureneb lineaarselt annuse suurendamisega raviannuste vahemikus. Ei ole täheldatud kandesartaani farmakokineetika soost tingitud erinevusi. Toit ei mõjuta oluliselt kandesartaani kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC).

Kandesartaan seondub ulatuslikult 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 südamepuudulikkuse 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 muutumatul kujul uriini ja sapiga ning ainult vähesel määral metaboliseerub maksas (CYP2C9). Koostoime uuringutes ei ole leitud ravimi toimet CYP2C9-le ja

CYP3A4-le. *In vitro* andmete põhjal ei ole *in vivo* oodata koostoimeid ravimitega, mille metabolism sõltub tsütokroom P450 isoensüümidest CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4. Kandesartaani terminaalne poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) on ligikaudu 9 tundi. Kandesartaan ei kumuleeru korduva manustamise järgselt. Kandesartaani poolväärtusaeg (ligikaudu 9 tundi) ei muutu kandesartaantsileksetiili kombineerimisel hüdroklorotiasiidiga. Kombinatsioonravimi korduv manustamine ei põhjusta monoteeraapiaga võrreldes kandesartaani kumuleerumist. Kandesartaani üldine plasmakliirens on ligikaudu 0,37 ml/min/kg ning renaalne kliirens ligikaudu 0,19 ml/min/kg. Kandesartaani eritumine neerude kaudu toimub nii glomerulaarfiltratsiooni kui aktiivse tubulaarsekretsiooni teel. Pärast  $^{14}\text{C}$ -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.

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru ning eritub peaaegu täielikult muutumatul kujul glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarsekretsiooni teel. Hüdroklorotiasiidi terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 8 tundi. Ligikaudu 70% suukaudsest annusest eritub uriiniga 48 tunni jooksul. Kombinatsioonis kandesartaantsileksetiiliga hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg (ligikaudu 8 tundi) ei muutu. Kombinatsioonravimi korduv manustamine ei põhjusta monoteeraapiaga võrreldes hüdroklorotiasiidi kumuleerumist.

#### Farmakokineetika patsientide erirühmades

##### *Kandesartaantsileksetiil*

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

Kerge kuni keskmise neerukahjustusega patsientidel suurenesid kandesartaani  $C_{\max}$  ja AUC korduvate annuste manustamisel vastavalt ligikaudu 50% ja 70%, kuid terminaalne poolväärtusaeg võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega ei muutunud. Vastavad muutused raske neerukahjustusega patsientidel olid 50% ja 110%. Raske neerukahjustusega patsientidel kandesartaani terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu kahekordistus. Hemodialüüsi saavate patsientide farmakokineetika sarnanes raske neerukahjustusega patsientide omale.

Kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidega läbi viidud kahes uuringus suurenes kandesartaani keskmine AUC ühes uuringus ligikaudu 20% ja teises uuringus 80% (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega patsientide ravikogemus puudub.

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiidi lõplik poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) pikeneb neerukahjustusega patsientidel.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kvalitatiivseid uusi toksilisuse leide kombinatsioonpreparaadil võrreldes üksikute toimeainetega ei ole leitud. Prekliinilistes ohutusuuringutes avaldas kandesartaan suurtes annustes toimet hiirte, rottide, koerte ja ahvide neerudele ning erütrotsüütidega seotud näitajatele. Kandesartaan põhjustas punaverenäitajate (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) vähenemist. Kandesartaan avaldas toimet neerudele (nagu regeneratsioon, neerutorukeste laienemine ja basofiilia, urea ja kreatiniini kontsentratsiooni suurenemine plasmas), mis võis olla sekundaarne neerude perfusiooni mõjutavale kandesartaani hüpotensivsele toimele. Hüdroklorotiasiidi lisamine põhjustas kandesartaani nefrotoksilisuse suurenemist. Lisaks põhjustas kandesartaan jukstglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat. Neid muutusi peeti kandesartaani farmakoloogilise toimega seonduvateks, mis ei oma erilist kliinilist tähendust.

Raseduse hilises järgus on täheldatud kandesartaani fetotoksilist toimet. Hüdroklorotiasiidi lisamine ei mõjutanud oluliselt loote arengut rottide, hiirte või küülikutega läbi viidud uuringutes (vt lõik 4.6).

Nii kandesartaanil kui ka hüdroklorotiasiidil on väga suurte kontsentratsioonide/annuste puhul genotoksiline toime. *In vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringute andmed näitavad, et kliinilistes tingimustes ei avalda kandesartaan ja hüdroklorotiasiid tõenäoliselt mutageenset ega klastogeenset toimet.

Puuduvad tõendid selle kohta, et kumbki toimeaine oleks kartsinogeenne.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Hüdroksüpropüülselluloos

Magneesiumstearaat

Kaltsiumkarmelloos

Makrogool 8000

Punane raudoksiid (E172) – 16 mg/12,5 mg, 32 mg/25 mg tablettides

Kollane raudoksiid (E172) – 32 mg/12,5 mg tablettides

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

PVC/PVDC kilest ja alumiiniumfooliumist blistritesse pakendatud tabletid.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Lamineeritud OPA/Al/PVC kilest ja alumiiniumfooliumist blistritesse pakendatud tabletid:

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

Pakendi suurused (PVC/PVDC kilest ja alumiiniumfooliumist blister): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tabletti karbis.

Pakendi suurused (lamineeritud OPA/Al/PVC kilest ja alumiiniumfooliumist blister): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto  
Slovenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

8 mg/12,5 mg: 859814  
16 mg/12,5 mg: 859914  
32 mg/12,5 mg: 859714  
32 mg/25 mg: 860014

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.12.2014  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12.09.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Jaanuar 2020