

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Camdero, 8 mg/5 mg tabletid  
Camdero, 16 mg/5 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

*Camdero 8 mg/5 mg tabletid:*

Üks tablett sisaldab 8 mg kandesartaantsileksetiili ja 5 mg amlodipiini (besilaadina).

*Camdero 16 mg/5 mg tabletid:*

Üks tablett sisaldab 16 mg kandesartaantsileksetiili ja 5 mg amlodipiini (besilaadina).

INN. *Candesartanum, amlodipinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

	8 mg/5 mg	16 mg/5 mg
laktoos	84,90 mg	76,89 mg
naatrium	0,32 mg	0,44 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett

Camdero 8 mg/5 mg tabletid: ümmargused, kaksikkumerad kahekihilised tabletid. Tableti üks külg on kahvatukollane, võimalike heledate laikudega ja graveeringuga „8-5“, tableti teine külg on valge kuni peaaegu valge, tableti läbimõõt on 8 mm ja paksus 3,7 mm...4,7 mm.

Camdero 16 mg/5 mg tabletid: ümmargused, kergelt kaksikkumerad kahekihilised tabletid. Tableti üks külg on heleroosa, võimalike heledate laikude ja tumedate täppidega ning graveeringuga „16-5“, tableti teine külg on valge kuni peaaegu valge, tableti läbimõõt on 9 mm ja paksus 4,0 mm...5,0 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel, kellel kandesartaani ja amlodipiini samade annuste koosmanustamine on taganud piisava vererõhu languse.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Camdero soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Fikseeritud annuseid sisaldav kombinatsioonravim ei sobi ravi alustamiseks.

Enne Camdero'le üleminekut peab patsiendi vererõhk olema piisavalt langenud samaaegselt

manustatavate üksikkomponentide stabiilsete annustega. Camdero annus peab põhinema ülemineku ajal kasutatavatel kombinatsiooni üksikkomponentide annustel.

### Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada, kuid annuse suurendamisel on vajalik ettevaatus (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### Neerukahjustus

Väga raske või lõppstaadiumis neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 15 ml/min) patsientidel on kandesartaani kasutamise kogemus piiratud (vt lõik 4.4).

Kerge või keskmise neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Amlodipiin ja kandesartaantsileksetiil ei ole dialüüsitavad.

### Maksakahjustus

Camdero on vastunäidustatud raske maksakahjustusega ja/või kolestaasiga patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annustamise soovitusi kindlaks määratud, seega tuleb Camdero't manustada ettevaatusega.

### *Lapsed*

Camdero ohutus ja efektiivsus ei ole alla 18-aastastel lastel tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Camdero't võib võtta koos toiduga või ilma.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete, dihidropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
  - Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
  - Raske maksakahjustus ja/või kolestaas.
  - Alla 1-aastased lapsed (vt lõik 5.3).
  - Raske hüpotensioon.
  - Šokk (sh kardiogeenne šokk).
  - Vasaku vatsakese väljavoolutee obstruktsioon (nt aordistenoosi raske aste).
  - Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.
- Camdero samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Kandesartaan

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

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni 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 neerufunktsiooni, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja

angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi samaaegselt kasutada diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

### Neerukahjustus

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssivate ravimitega võib ka Camdero tundlikel patsientidel mõjutada neerufunktsiooni.

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

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

### Samaaegne ravi ACE-inhibiitoriga südamepuudulikkuse korral

Kõrvaltoimete, eriti hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a äge neerupuudulikkus) risk võib suurenedada, kui kandesartaani kasutatakse kombinatsioonis ACE-inhibiitoriga. Kolmikkombinatsioon ACE-inhibiitori, mineralokortikoidide retseptorite antagonistiga ja kandesartaaniga ei ole samuti soovitatav. Nimetatud kombinatsioonravi peab toimuma spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüüte ja vererõhku.

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

### Hemodialüüs

Dialüüsi käigus võib vererõhk olla eriti tundlik AT<sub>1</sub>-retseptorite blokaadile plasma mahu vähenemise ja reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiveerumise tõttu. Seetõttu on hemodialüüspatsientidel vaja kandesartaani annust hoolikalt tiitrida ning vererõhku jälgida.

### Neeruarteri stenoos

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

### Neerusiirdamine

Hiljutise neerusiirdamisega patsientidele kandesartaani manustamise kogemus puudub.

### Hüpotensioon

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

Lastel, kellel võib olla intravaskulaarne vedelikumaht vähenenud (nt diureetikumiga ravi saanud patsiendid, eriti neerufunktsiooni häirega), tuleb ravi kandesartaaniga alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all; kaaluda tuleb ravi alustamist väiksema annusega (vt lõik 4.2).

### Anesteesia ja kirurgia

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

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

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega on aordi- ja mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise

kardiomiopaatiaga patsientide puhul näidustatud eriline ettevaatus.

### Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsientidel ei saavutata tavaliselt ravivastust vererõhku langetavatele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise kaudu. Seetõttu ei ole kandesartaani kasutamine sellistel patsientidel soovitatav.

### Hüperkaleemia

Kandesartaani kasutamine koos kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (nt hepariin) võib hüpertensiivsetel patsientidel viia seerumi kaaliumisisalduse suurenemiseni. Vajadusel tuleb jälgida kaaliumisisaldust.

Südamepuudulikkusega patsientidel võib ravi ajal kandesartaaniga tekkida hüperkaleemia. Nendel patsientidel on soovitatav regulaarselt kontrollida kaaliumisisaldust seerumis. AKE-inhibiitori, kaaliumisäästva diureetikumi (nt spironolaktoon) ja kandesartaani kombineerimine ei ole soovitatav ning seda tuleks teha ainult pärast võimaliku riski-kasu suhte hoolikat kaalumist.

### Üldised hoiatused

Patsientidel, kellel vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad valdavalt reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi aktiivsusest (nt südame raske paispuudulikkusega või kaasuva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on seda süsteemi mõjutavate teiste ravimite kasutamist seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria või, harvemini, ägeda neerupuudulikkusega. Võimalikku samasugust toimet ei saa välistada ka AIIRA-de kasutamisega. Sarnaselt kõikide antihüpertensiivsete ravimitega võib vererõhu ülemäärane langus südame isheemiatõvega või aterosklerootilise tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada südamelihaseinfarkti või ajuinsulti. Teiste antihüpertensiivsete ravimite samaaegne kasutamine kas vererõhu langetamise või muul näidustusel võib tugevdada kandesartaani vererõhku langetavat toimet.

### Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega (AIIRA-d) ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui peetakse oluliseks ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga, tuleb rasestumist planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mille ohutuse profiil raseduse ajal kasutamisel on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

### Amlodipiin

Amlodipiini ohutus ja efektiivsus hüpertensiivse kriisi puhul ei ole tõestatud.

### Südamepuudulikkusega patsiendid

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Pikaajalises platseebokontrolliga uuringus, mis käsitles NYHA III ja IV klassi südamepuudulikkusega patsientide ravi, registreeriti amlodipiinravi saavas rühmas märksa rohkem kopsuturse tekkimist kui platseeborühmas (vt lõik 5.1). Kaltsiumkanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, tuleb kasutada ettevaatlikult südame paispuudulikkusega patsientidel, kuna need võivad suurendada hilisemat kardiovaskulaarhaiguste ja suremuse riski.

### Maksapuudulikkusega patsiendid

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini lõplik poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; annustamissoovitusi ei ole veel määratletud. Seetõttu tuleb amlodipiini annustamist alustada annustamisvahemiku väiksemast otsast ning ettevaatlik tuleb olla nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel. Raske maksakahjustuse korral võib olla vajalik annust aeglaselt suurendada ja patsiente hoolikalt jälgida.

### Eakad

Eakatel peab annuse suurendamine toimuma ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### Neerupuudulikkusega patsiendid

Neerupuudulikkusega patsientidele võib amlodipiini manustada tavalises annuses. Amlodipiini kontsentratsiooni muutused plasmas ei ole seotud neerukahjustuse raskusastmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Camdero sisaldab laktoosi ja naatriumi.

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

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, st on praktiliselt „naatriumivaba“.

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

#### Kandesartaaniga seotud koostoimed

Kliinilistes farmakokineetilistes uuringutes on uuritud järgmisi ravimeid: hüdroklorotiasiid, varfariin, digoksiin, suukaudsed rasestumisvastased vahendid (st etüüülöstradiol/levonorgestreel), glibenklamiid, nifedipiin ja enalapriil. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid nende ravimitega ei ole leitud.

Kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumisisaldust suurendavate ravimite (nt hepariin) samaaegne kasutamine võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemist vereseerumis. Vajadusel tuleb jälgida kaaliumisisaldust (vt lõik 4.4).

Liitiumi samaaegsel manustamisel koos AKE-inhibiitoritega on kirjeldatud seerumi liitiumikontsentratsiooni pöörduvat suurenemist ja toksilisust. Sarnast toimet on kirjeldatud ka AIIRA-de kasutamisel. Kandesartaani 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, atsetüülsalitsüülhape (> 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 suurenda neerufunktsiooni halvenemise (sealhulgas võimaliku ägeda neerupuudulikkuse) ning seerumi kaaliumisisalduse suurenemise risk, eriti eelneva neerufunktsioonilangusega patsientidel. Nende ravimite kombineerimisel peab olema ettevaatlik, eriti eakatel. Patsiendid peavad tarbima piisavalt vedelikku ning kombineeritud ravi alustamisel ja regulaarselt ravi ajal on vajalik jälgida neerufunktsiooni.

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

#### Amlodipiiniga seotud koostoimed

##### Teiste ravimite toimed amlodipiinile

##### *CYP3A4 inhibiitorid*

Amlodipiini samaaegne kasutamine CYP3A4 tugevate või mõõdukate inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, asooli-tüüpi seenevastased ained, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib olulisel määral suurendada ekspositsiooni amlodipiinile, mis võib suurendada hüpotensiooni tekkeriski. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline toime võib olla

enam väljendunud eakatel patsientidel. Seega võib olla vajalik kliiniline jälgimine ning annuse kohandamine.

#### *Klaritromütsiin*

Klaritromütsiin on CYP3A4 inhibiitor. Klaritromütsiini ja amlodipiini samaaegselt võtvatel patsientidel suureneb hüpotensiooni risk. Soovitav on nende patsientide jälgimine, kellele on määratud amlodipiini ning klaritromütsiini samaaegne manustamine.

#### *CYP3A4 indutseerijad*

Samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui selle järgselt jälgida vererõhku ning kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, liht-naistepuna) puhul.

Amlodipiini ei ole soovitatav võtta koos greibiga või greibimahlaga, sest see võib mõnedel patsientidel suurendada ravimi biosaadavust, mille tagajärjel võib tugevnedda vererõhku langetav toime.

#### *Dantroleen (infusioon)*

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiat ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiin).

#### *Amlodipiini toimed teistele ravimitele*

Amlodipiini vererõhku langetav toime lisandub teiste vererõhku langetavate ravimite toimele.

#### *Takroliimus*

Amlodipiiniga samaaegsel manustamisel on risk takroliimuse sisalduse suurenemiseks veres, kuid selle koostoime farmakokineetiline mehhanism ei ole täielikult teada. Takroliimuse mürgistuse vältimiseks peab takroliimusega ravitavatel patsientidel, kellele manustatakse ka amlodipiini, jälgima takroliimuse sisaldust veres ning vajadusel takroliimuse annust kohandama.

#### *Tsüklosporiin*

Tsüklosporiini ja amlodipiini koostoimete uuringuid ei ole tervetel vabatahtlikel või teistes populatsioonides tehtud, välja arvatud neerusiirdamisel olevatel patsientidel, kellel täheldati tsüklosporiini minimaalse kontsentratsiooni varieeruvat suurenemist (keskmiselt 0...40%). Samaaegsel kasutamisel jälgida tsüklosporiini sisaldust neerusiirdamisel olevatel patsientidel, kes saavad amlodipiini, ja vajaduse korral tuleb tsüklosporiini annust vähendada.

#### *Simvastatiin*

10 mg amlodipiini ja 80 mg simvastatiini korduv samaaegne manustamine viis simvastatiini ekspositsiooni 77% suurenemiseni võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutatavatel patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg-ni ööpäevas.

Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini ega varfariini farmakokineetikat.

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

### Rasedus

Camdero't ei soovitata raseduse esimese trimestri ajal kasutada, sest andmeid ei ole saadaval ja nii amlodipiini kui kandesartaani ohutuse ja efektiivsuse profiil ei ole tõestatud; see ravim on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### *Kandesartaan*

Angiotensiin II retseptori antagonistide (AIIRA-d) ei soovitata kasutada raseduse esimese trimestri ajal (vt lõik 4.4). AIIRA-de kasutamine on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid, mis puudutavad teratogeensuse riski pärast kokkupuudet AKE-inhibiitoriga raseduse esimesel trimestril, ei ole lõplikud; samas ei saa väikest riski välistada. Kuna puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed AIIRA-de kasutamise riskide kohta, võivad sarnased ohud ilmuda ka teiste sama klassi ravimite kasutamisel. Juhul, kui ravi jätkamist AIIRA-ga peetakse hädavajalikuks, tuleb patsiendid, kes planeerivad rasestuda, üle viia alternatiivsele ravile teiste hüpertensioonivastaste ravimitega, mille raseduseaegse kasutamise ohutusprofiil on kindlaks tehtud. Kui selgub, et patsient on rase, tuleb ravi AIIRA-ga otsekohe lõpetada ja sobivuse korral alustada alternatiivse raviga.

Teadaolevalt on AIIRA-de kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril inimese jaoks fetotoksiline (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise aeglustumine) ning põhjustab ka neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui alates raseduse teisest trimestrist on kasutatud AIIRA-sid, on soovitatav kontrollida ultraheliuuringuga neerufunktsiooni ja kolju luustumist.

Imikuid, kelle emad on võtnud AIIRA-sid, tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni osas (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### *Amlodipiin*

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud.

Loomkatsetes täheldati suurte annuste kasutamisel reproduktsoonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Kasutamine raseduse ajal on soovitatav ainult juhul, kui puudub ohutum alternatiiv ja kui haiguse endaga kaasneb suurem oht emale ja lootele.

### Imetamine

Camdero't ei soovitata sel perioodil kasutada ning tuleb eelistada alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini tõestatud, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset last.

Kandesartaani kasutamise kohta imetamise ajal teave puudub.

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada.

### Fertiilsus

#### *Amlodipiin*

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku toime kohta fertiilsusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma fertiilsusele (vt lõik 5.3).

#### *Kandesartaan*

Kandesartaanil ei olnud kahjulikke toimeid rottide isas- ega emasloomade fertiilsusele.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Camdero mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui Camdero't võttev patsient tunneb pearinglust, peavalu, väsimust või iiveldust, võib tema reaktsioonivõime olla häiritud. Ettevaatus on vajalik, eriti ravi alguses.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Fikseeritud annustega kombinatsioon

Kliinilisi uuringuid ei ole läbi viidud. Konkreetsete toimeainete puhul täheldatud kõrvaltoimed on kirjeldatud allpool.

Üksikkomponentide (kandesartaan või amlodipiin) kasutamisel eelnevalt teatatud kõrvaltoimed võivad potentsiaalselt olla ka Camdero kasutamisel esinevateks kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil.

### Ohutusprofiili kokkuvõte

#### *Kandesartaan*

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

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

#### *Amlodipiin*

Kõrvaltoimed, millest on ravi ajal kõige sagedamini teatatud, on unisus, peavalu, südamepekslemine, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, pahkluu paistetis, tursed ja väsimus.

Amlodipiini või kandesartaani kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed on loetletud alljärgnevas tabelis MedDRA organsüsteemi klassifikatsiooni ja esinemissageduse järgi:

- 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 (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus	
		Amlodipiin	Kandesartaan
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Hingamisteede infektsioon	-	Sage
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia	Väga harv	-
	Leukopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos	-	Väga harv
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	Allergilised reaktsioonid	Väga harv	-
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Hüperkaleemia, hüponatreemia	-	Väga harv
	Hüperglükeemia	Väga harv	-
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Depressioon, meeleolumuutused (sh ärevus), unetus	Aeg-ajalt	-
	Segasus	Harv	-
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Uimasus	Sage	Sage
	Peavalu	-	Sage
	Unisus	Sage	-
	Peavalu (eriti ravi alguses)	Sage	Sage
	Treemor, maitsehäired,	Aeg-ajalt	-



	hüpesteesia, paresteesia, sünkoop		
	Hüpertoonია, perifeerne neuropaatia	Väga harv	-
	Ekstrapüramidaalne häire	Teadmata	-
<b>Silma kahjustused</b>	Nägemishäired (sh diploopia)	Sage	-
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	Tinnitus	Aeg-ajalt	-
<b>Südame häired</b>	Palpitatsioonid	Sage	-
	Arütmia (sh ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendusarütmia)	Aeg-ajalt	-
	Müokardi infarkt	Väga harv	-
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Nahaõhetus	Sage	-
	Hüpotensioon	Aeg-ajalt	Sage
	Vaskuliit	Väga harv	-
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Düspnoe	Sage	-
	Nohu	Aeg-ajalt	-
	Kõha	Aeg-ajalt	Väga harv
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhuvalu, düspepsia, sooletegevuse muutused (sh kõhukinnisus)	Sage	-
	Iiveldus	Sage	Väga harv
	Oksendamine, suukuivus	Aeg-ajalt	-
	Pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia	Väga harv	-
	Kõhulahtisus	Sage	Teadmata
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Maksafunktsiooni häired või hepatiit	-	Väga harv
	Hepatiit, kollatõbi	Väga harv	-
	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Väga harv*	Väga harv
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Lööve, sügelus, urtikaaria	Aeg-ajalt	Väga harv
	Alopeetsia, purpur, nahavärvimutused, liighigistamine, eksanteem	Aeg-ajalt	-
	Multiformne erüteem, eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgustundlikkus	Väga harv	-
	Angioödeem	Väga harv	Väga harv
	Toksiline epidermaalne nekrolüüs	Teadmata	-
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	Pahkluu turse, lihaskrambid	Sage	-
	Müalgia, artralgia, seljavalu	Aeg-ajalt	Väga harv
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	Neerukahjustus, k.a neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
	Urineerimishäire, noktuuria, suurenenud urineerimissagedus	Aeg-ajalt	-
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	Impotentsus, günekomastia	Aeg-ajalt	-

<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Turse	Väga sage	-
	Väsimus, astenia	Sage	-
	Halb enesetunne, valu rinnus, valu	Aeg-ajalt	-
<b>Uuringud</b>	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus	Aeg-ajalt	-

\* enamasti seotud kolestaasiga

### Kandesartaan

#### *Muutused laboratoorsetes näitajates*

Üldjuhul kandesartaan ei mõjuta kliiniliselt olulisi rutiinseid laboratoorseid näitajaid. Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibiitoritega on esinenud hemoglobiinitaseme vähest langust. Kandesartaantsileksetiili kasutataval patsientidel ei ole laboratoorsete näitude rutiinne monitooring üldjuhul vajalik. Neerukahjustusega patsientidel on siiski soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi- ja kreatiniinisaldust 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 kandesartaani üleannustamise peamiseks tunnuseks tõenäoliselt sümptomaatiline hüpotensioon ja pearinglus. Teadaolevatel individuaalsetel üleannustamise juhtudel (kuni 672 mg kandesartaantsileksetiili) taastus patsiendi seisund tüsistusteta.

Kogemused amlodipiini tahtliku üleannustamise kohta inimestel on piiratud. Olemasolevatel andmetel võib amlodipiini üleannustamine põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ning võimalikku reflektorset tahhükardiat. Kirjeldatud on ka märkimisväärset ning tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni, sealhulgas kuni šokini, mis on lõppenud surmaga.

### Ravi

Camdero üleannustamise tõttu tekkinud kliiniliselt oluline hüpotensioon vajab aktiivset kardiovaskulaarsüsteemi toetavat ravi, sealhulgas südame ja kopsufunktsiooni monitoorimist, jäsemete ülestõstmist ning tsirkuleeriva veremahu ja uriinierituse jälgimist. Veresoonte toonuse ja vererõhu taastamisel võib osutada kasulikuks vasokonstriktori manustamine, eeldusel et selle kasutamine ei ole vastunäidustatud. Kaltsiumikanali blokaadi toimete ümberpööramiseks võib kasulikuks osutada kaltsiumglükonaadi intravenoosne manustamine.

Mõningatel juhtudel võib olla kasu maoloputusest. Tervetel vabatahtlikel läbi viidud uuringus on näidatud, et aktiivsõe manustamine kuni 2 tunni vältel pärast 10 mg amlodipiini manustamist vähendab olulisel määral amlodipiini imendumist.

Nii kandesartaani kui amlodipiini ei ole võimalik eemaldada organismist hemodialüüsi teel.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II antagonistid ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09DB07.

### Kandesartaan

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 regulatsioon ning raku kasvu stimulatsioon, on vahendatud 1. tüüpi (AT<sub>1</sub>) retseptorite kaudu.

Kandesartaantsileksetiil on eelravim suu kaudu manustamiseks. Seedetraktist imendumisel muudetakse eelravim estri hüdrolüüsi teel kiiresti aktiivseks ühendiks 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-t, 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 seonu ega blokeeri teiste kardiovaskulaarses regulatsioonis 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 ning aldosterooni sisalduse vähenemine vereplasmas.

### *Hüpertensioon*

Hüpertensiooni korral põhjustab kandesartaan annusest sõltuva kestva arteriaalse vererõhu languse. Antihüpertensiivne toime on tingitud süsteemse perifeerse vastupanu vähenemisest, kusjuures südame löögisageduse reflektorset suurenemist ei täheldata. 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 mõnedel patsientidel, arvestades nende individuaalset eripära. Kandesartaantsileksetiili manustamine üks kord ööpäevas kindlustab efektiivse ja sujuva vererõhu languse rohkem kui 24 tunniks, kusjuures annustamiskordade vahel on toime maksimumi ja miinimumi erinevused väikesed. Kandesartaani ja losartaani antihüpertensiivset efektiivsust ja taluvust võrreldi kahes randomiseeritud topeltpimedas uuringus, milles osales 1268 kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga patsienti. Enne uue annuse sissevõtmist mõõdetud süstoolse/ 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 vererõhku langetava toime suurenemine.

Reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi blokeerivate ravimite antihüpertensiivne toime mustanahalistel on vähem väljendunud (kuna nende reniinitase on madal) kui mittemustanahalistel. 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 vs. 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Kandesartaan suurendab renaalset verevoolu ning 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 mikroalbuminuuriaga 2. tüüpi diabeetikutel valgu eritumist uriiniga (albumiini/kreatiniini suhet keskmiselt 30% võrra, 95% CI 15...42%). Praegu ei ole andmeid kandesartaani toimest diabeetilise

nefroopatia progresseerumisele.

Randomiseeritud kliinilises uuringus manustati kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga 4937 eakale patsiendile (vanus 70...89 aastat, neist 21% 80-aastased või vanemad ) kandesartaantsileksetiili annuses 8...16 mg (keskmine annus 12 mg) 1 kord ööpäevas keskmiselt 3,7 aasta vältel ning 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 tasemele 149/82 mmHg kontrollgrupis. Rühmade vahel puudus statistiliselt oluline erinevus esmase tulemusnäitaja, raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste (kardiovaskulaarne suremus, mittefataalne insult ja mittefataalne müokardiinfarkt) osas. 1000 patsiendiaasta kohta oli kandesartaani grupis 26,7 juhtumit ning kontrollgrupis 30,0 juhtumit (suhteline risk 0,89; 95% CI 0,75...1,06;  $p=0,19$ ).

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi ACE-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 nefroopatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ning suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga 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 samaaegselt kasutada diabeetilise nefroopatiaga 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, 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 neerufunktsiooni häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

### Amlodipiin

Amlodipiin on kaltsiumioonide sisenemise inhibiitor dihidropüridiini rühmast (aeglane kaltsiumikanali blokaator ehk kaltsiumiioonide antagonist) ning inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonkonna silelihastesse.

Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism on tingitud otsesest lõõgastavast toimest veresoonte silelihastele. Täpset mehhanismi, mille abil amlodipiin põhjustab stenokardiavalude taandumise, veel ei teata; siiski on teada, et amlodipiin alandab üldist isheemilist koormust kahel järgneval viisil:

1. Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole, vähendades seega üleüldist perifeerset resistentsust (järelkoormus), mille vastu süda pidevalt töötab. Stabiilse südame löögisageduse korral väheneb alanenud koormusega südames müokardi energiatarbimine ning hapnikuvajadus.
2. Amlodipiini toimemehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste koronaararterite ja –arterioolide laiendamist, seda nii normaalsetes kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte dilatatsiooni tõttu paraneb hapniku transport südamelihasesse nendel patsientidel, kellel esineb

koronaarspasme (Prinzmetali ehk variantstenokardia).

Hüpertooniahaigetel alandab amlodipiini ühekordne annus ööpäevas vererõhku kliiniliselt olulisel määral nii lamavas kui seisvas asendis 24 tunni vältel. Kuna amlodipiini toime algab aeglaselt, ei esine amlodipiini manustamisel kõrvaltoimena ägedat hüpotensiooni.

Pärast amlodipiini kasutamist ei leitud mingeid metaboolseid kõrvaltoimeid ega muutusi plasmalipiidide osas ning amlodipiini kasutamine on sobiv ka astma-, diabeedi- ning podagra-patsientidele.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine ja jaotumine

#### *Kandesartaan*

Suu kaudu manustamise järgselt muutub kandesartaantsileksetiil aktiivseks ühendiks kandesartaaniks. Pärast kandesartaantsileksetiili lahuse suukaudset manustamist on kandesartaani absoluutne biosaadavus ligikaudu 40%. Tabletina 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 plasmakontsentratsioon) saabub 3...4 tundi pärast tableti manustamist. Kandesartaani plasmakontsentratsioon suureneb lineaarselt koos annuse suurendamisega raviannustes. Kandesartaani farmakokineetika ei sõltu patsiendi soost. Toit ei mõjuta oluliselt kandesartaani plasma kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) suurust.

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

Toit ei mõjuta kandesartaani biosaadavust.

#### *Amlodipiin*

Amlodipiin imendub terapeutilistes annustes pärast suukaudset manustamist hästi; maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud näitavad, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist on seotud plasmavalkudega.

Toidu tarvitamine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

### Biotransformatsioon ja eritumine

#### *Kandesartaan*

Kandesartaan eritub põhiliselt muutumatul kujul uriini ja sapi kaudu ning ainult väike osa elimineeritakse pärast metaboliseerumist maksas (CYP2C9). Koostoimete 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 üldine plasmakliirens on ligikaudu 0,37 ml/min/kg, kusjuures renaalne kliirens on ligikaudu 0,19 ml/min/kg. Kandesartaani renaalne eliminatsioon toimub nii glomerulaarfiltratsiooni kui ka aktiivse tubulaarsekretsiooni teel.  $^{14}C$ -ga märgistatud kandesartaantsileksetiili annuse suukaudsel manustamisel eritub ligikaudu 26% annusest kandesartaanina ja 7% inaktiivse metaboliidina uriiniga ning ligikaudu 56% annusest on tuvastatav väljaheites kandesartaanina ja inaktiivse metaboliidina 10%.

#### *Amlodipiin*

Lõplik plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 35...50 tundi ning on kooskõlas ühekordse ööpäevase annustamisega. Amlodipiin metaboliseerub ulatuslikult maksas inaktiivseteks

metaboliitideks, millest 10% eritub uriiniga muutumatul kujul ja 60% metaboliitidena.

### Eakad

#### *Kandesartaan*

Eakatel (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).

#### *Amlodipiin*

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on nii eakatel kui noorematel patsientidel sarnane. Eakatel patsientidel võib hakata kliirens vähenema, mistõttu võib suureneda AUC ja poolväärtusaeg. Südame paispuudulikkusega patsientidel erinevates vanusegruppides olid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused vastavuses oodatuga.

### Neerukahjustus

#### *Kandesartaan*

Kerge kuni mõõduka 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 neerukahjustusega patsientidel olid vastavalt 50% ja 110%.

Raske neerukahjustusega patsientidel kandesartaani lõplik  $t_{1/2}$  ligikaudu kahekordistus. Hemodialüüsitataval patsientidel oli kandesartaani AUC näitajad sarnased raske neerukahjustusega patsientide omadega.

#### *Amlodipiin*

Muutused amlodipiini plasmakontsentratsioonides ei ole seotud neerukahjustuse raskusastmega, seega on soovitatav tavaline annus. Amlodipiin ei ole dialüüsitatav.

### Maksakahjustus

#### *Kandesartaan*

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.

#### *Amlodipiin*

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens vähenenud, mistõttu poolväärtusaeg pikeneb ja AUC suureneb ligikaudu 40...60%.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Kandesartaan

Terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole täheldatud süsteemset või sihtorganite toksilist kahjustust. Prekliinilistes ohutusuuringutes avaldasid kandesartaani suured annused toimet hiirte, rottide, koerte ja ahvide neerudele ning erütrotsüütidega seotud parameetritele. Kandesartaan põhjustas punaverenäitajate (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) langust.

Toime neerudele (nt interstitsiaalne nefriit, neerutorukeste distensioon, basofiilsed tuubulid; plasma kusiaine- ja kreatiniinisaldus tõus) võib olla sekundaarne ning põhjustatud kandesartaani vererõhku langetavast toimest, mis põhjustas neerude perfusiooni häire. Kandesartaan võib põhjustada ka jukstglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat. Need muutused on tõenäoliselt põhjustatud kandesartaani farmakoloogilisest toimest.

Inimestel kasutatavates raviannuste puhul ei ole jukstglomerulaarrakkude hüperplaasia/hüpertroofia

olulised.

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.

### Amlodipiin

Rottide ja hiirtega läbiviidud reproduktsiooniuringutes ilmnes inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg alusel) poegimise aja edasilükkumine, sünnitegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

Amlodipiiniga ravitud rottide (isased 64 päeva ja emased 14 päeva enne paaritamist) viljakuses annuste puhul kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne\* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m<sup>2</sup> kohta) muutusi ei täheldatud.

Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesilaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti sperma tihedus, küpsete spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

Rottidel ja hiirtel, kes said kahe aasta vältel toiduga amlodipiini (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas), ei ilmnud mingisuguseid kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m<sup>2</sup> alusel hiirtel sarnane maksimaalsele, rottidel kahekordsele\* maksimaalsele soovitatavale kliinilisele annusele 10 mg) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensuse uuringud ei viidanud mingisugustele ravimist tingitud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

\* Lähtub patsiendi kehakaalust 50 kg.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mikrokristalliline tselluloos (tüüp 102)

Eelželatiniseeritud maisitärklis

Naatriumtartratsüülglükolaat (tüüp A)

Magneesiumstearaat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Hüdroksüpropüülselluloos (tüüp EF)

Makrogool 8000

Kaltsiumkarmelloos

Kollane raudoksiid (E172) – 8 mg/5 mg tablettides

Punane raudoksiid (E172) – 16 mg/5 mg tablettides

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

Pakendi suurused (blister, OPA/Alu/PVC//Alu): 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 või 100 tabletti karbis.

Pakendi suurused (üksikannuseline perforeeritud blister, OPA/Alu/PVC//Alu): 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1 või 100 x 1 tablett karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

8 mg/5 mg: 958918

16 mg/5 mg: 959018

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.02.2018

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

Detsember 2018