

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ATACAND, 8 mg tabletid
ATACAND, 16 mg tabletid
ATACAND, 32 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 8 mg, 16 mg või 32 mg kandesartaantsileksetiili.
INN. *Candesartanum*

Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

ATACAND 8 mg on ümmargune (diameeter 7 mm) heleroosa poolitusjoonega tablett, ühel küljel märgistus A/CG ja teisel küljel 008.
ATACAND 16 mg on ümmargune (diameeter 7 mm) roosa poolitusjoonega tablett, ühel küljel märgistus A/CH ja teisel küljel 016.
ATACAND 32 mg on ümmargune (diameeter 9,5 mm) roosa poolitusjoonega tablett, ühel küljel märgistus A/CL ja teisel küljel 032.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon.
Südamepuudulikkuse ja vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni languse (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $\leq 40\%$) ravi lisaks AKE inhibiitorile või juhul kui ravi AKE inhibiitoritega ei taluta (vaata lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine arteriaalse hüpertensiooni korral

ATACANDi soovitatav algannus ja säilitusannus on 8 mg üks kord ööpäevas. Kui osutub vajalikuks vererõhu edasine langetamine, on soovitatud suurendada annust 16 mg-ni üks kord ööpäevas. Kui annusega 16 mg ööpäevas ei saavutata 4 nädala pärast piisavat vererõhu kontrolli, võib annust suurendada maksimaalselt kuni 32 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1). Kui ka selle annusega ei saavutata vererõhu langust, tuleb kaaluda teiste raviskeemide kasutamist. Maksimaalne antihüpertensiivne toime saavutatakse 4 nädala jooksul pärast ravi alustamist.

Kasutamine eakatel patsientidel

Eakate patsientide puhul ei vaja algannus kohandamist.

Kasutamine intravaskulaarse ruumala tühjenemisega patsientidel

Patsientidele, kellel on intravaskulaarse ruumala tühjenemise tõttu risk hüpotensiooniks on soovituslik algannus 4 mg. (vaata lõik 4.4).

Kasutamine puuduliku neerutalitluse korral

Puuduliku neerutalitluse puhul, sealhulgas patsientidele, kellel kasutatakse hemodialüüsi, on algannus 4 mg. Annus peab olema tiitritud sõltuvalt ravi vastusest. Kliinilised kogemused ATACANDi kasutamise kohta raskekujulise neerupuudulikkusega patsientidel või neerupuudulikkuse lõppstaadiumis (kreatiniini kliirens <15 ml/min) on piiratud. Vaata lõik 4.4 .

Kasutamine puuduliku maksatalitluse korral

Kergekujulise või mõõduka kroonilise maksapuudulikkuse puhul on soovitatav algannus 2 mg üks kord ööpäevas. Annust korrigeeritakse sõltuvalt ravi vastusest. Kliinilised kogemused ATACANDi kasutamise kohta raskekujulise maksapuudulikkusega patsientidel puuduvad.

Kaasuv ravi

On täheldatud antihüpertensiivse toime tugevnemist ATACANDi manustamisel koos tiasiid-diureetikumidega (näiteks hüdroklorotiasiidiga).

Kasutamine mustanahalistel patsientidel

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

Annustamine südamepuudulikkuse korral

ATACANDi soovitatav algannus on 4 mg üks kord ööpäevas. Annuse suurendamine kuni 32 mg-ni üks kord ööpäevas või kuni kõrgeima talutud annuseni saavutatakse annuse kahekordistamisel vähemalt 2-nädalase intervalliga (vt lõik 4.4).

Patsientide eripopulatsioonid

Annuse kohandamine ei ole vajalik eakatel patsientidel, intravaskulaarse ruumala langusega, neerukahjustusega või kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel.

Kaasuv ravi

ATACANDi võib manustada koos teiste südamepuudulikkuse korral kasutatavate ravimitega, sh AKE inhibiitorid, β -adrenoblokaatorid, diureetikumid ning südameglükosiidid või nende ravimite kombinatsioonid (vt lõik 4.4 ja 5.1).

Manustamine

ATACANDi manustatakse üks kord ööpäevas, koos toiduga või ilma.

Kasutamine lastel ja noorukitel

ATACANDi ohutust ja efektiivsust manustamisel lastele ja noorukitele (kuni 18-aastased) ei ole kindlaks tehtud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus kandesartaantsileksetiili või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).
Raskekujuline maksapuudulikkus ja/või kolestaas.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerupuudulikkus

Sarnaselt teistele reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi pärssivatele ravimitele võib ka ATACAND tundlikel patsientidel mõjutada neerufunktsiooni.

Kui ATACANDi kasutatakse hüpertensiivse neerukahjustusega patsiendil, tuleks kaaluda kaaliumi ja kreatiini sisalduse regulaarset määramist seerumis. Kliinilised kogemused ATACANDi kasutamise kohta eriti raske või lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiini kliirens <15 ml/min) on piiratud. Nendel patsientidel tuleb ATACANDi annust ettevaatlikult tiitrida, jälgides vererõhku.

Südamepuudulikkusega patsientide puhul tuleb perioodiliselt hinnata neerufunktsiooni, eriti 75-aastastel ja vanematel ning kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel. ATACANDi sobiliku annuse tiitrimisel on soovitatav jälgida kreatiini ja kaaliumi sisaldust seerumis. Kliinilised uuringud südamepuudulikkusega patsientidel ei hõlmanud patsiente, kelle seerumi kreatiini tase oli >265 µmol/L (>3 mg/dL).

Kasutamine südamepuudulikkuse korral koos AKE inhibiitoritega

Kõrvaltoimete, eriti neerufunktsioonide languse ja hüperkalakeemia tekke risk võib tõusta kandesartaani kasutamisel kombinatsioonis AKE inhibiitoritega (vaata lõik 4.8). Sellist ravi saavaid patsiente tuleb regulaarselt ja hoolikalt jälgida.

Hemodialüüs

Dialüüsi käigus võib vererõhk olla eriti tundlik AT₁-retseptorblakaadile, kuna plasma mahu vähenemise tõttu tekib reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiveerumine. Seetõttu on hemodialüüsi patsientidel vaja ATACANDi annust hoolikalt tiitrida ning vererõhku jälgida.

Neeruarteri stenoos

Teised reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjustavad ravimid, nt angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid, võivad bilateralse neeruarteri stenoosiga või ühe neeruarteri stenoosiga patsientidel suurendada kusiha ja kreatiini sisaldust veres. Samasugust toimet võib eeldada angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamisel.

Neeru siirdamine

Hiljutise neerusiirdamisega patsientidele ATACANDi manustamise kogemus puudub.

Hüpotensioon

Südamepuudulikkusega patsientidel võib ravi ajal ATACANDiga tekkida hüpotensioon. Nagu kirjeldatud ka teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjustavate ravimite kasutamisel, võib see tekkida hüpertensiivsetel patsientidel diureetikumi suure annuse kasutamisel esineva intravaskulaarse ruumala tühjenemise tõttu. Ravi tuleb alustada ettevaatlikult ning hüpovoleemia korrigeerida.

Anesteesia ja kirurgia

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

Aordi- ja mitraalsuistiku stenoos (obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia)

ATACANDi nagu ka teiste vasodilataatorite kasutamisel hemodünaamiliselt olulise aordi- või mitraalsuistiku stenoosiga või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientidel tuleb olla eriti ettevaatlik.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiendid tavaliselt ei allu ravile antihüpertensiivsete ravimitega, mis avaldavad toimet inhibeerides reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi. Seetõttu ATACANDi kasutamine ei ole soovitatav.

Hüperkaleemia

Arvestades kogemusi teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjustavate ravimitega, võib ATACANDi kasutamine koos kaaliumit säästvate diureetikumide, kaaliumit sisaldavate lisandite ja soola-asendajate või teiste kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (nt hepariin) viia hüpertensiivsetel patsientidel kaaliumi kontsentratsiooni suurenemisele vereseerumis.

Südamepuudulikkusega patsientidel võib ravi ajal ATACANDiga tekkida hüperkaleemia. Seetõttu on soovitatav sellistel patsientidel perioodiliselt jälgida seerumi kaaliumitaset, seda eriti juhul, kui kasutatakse samaaegselt AKE inhibiitorit ja kaaliumi säästvat diureetikumi (n spironolaktoon).

Üldised hoiatused

Patsientidel, kelle veresoonekonna toonus ja neerude talitus sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raske kongestiivse südamerikke või neeruhaigusega, kaasa arvatud neeruarteri stenoosiga patsientidel), võib seda süsteemi mõjustavate ravimite kasutamine põhjustada akuutset hüpotensiooni, asoteemiat, oliguuriat või harvemini ka ägedat neerupuudulikkust. Samasugust toimet ei saa välistada ka angiotensiin II retseptor antagonistide kasutamisel. Nagu iga hüpertensioonivastase ravimi puhul, võib vererõhu ülemäärane langus isheemilise kardiopaatia või isheemilise aju-veresoonte haigusega patsientidel põhjustada müokardi infarkti või insulti.

Patsiendid harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, Lapp-laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga ei tohi ATACANDi kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

ATACANDil ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid teiste ravimitega.

Kliinilised farmakokineetilised uuringud on läbiviidud ATACANDi kasutamisel samaaegselt hüdroklorotiasiidi, varfariini, digoksiini, suukaudselt manustatavate rasestumisvastaste vahendite (etinüülöstradiol/levonorgestrel), glibenklamiidi, nifedipiini ja enalapriiliga.

Kandesartaanist eritub ainult väike osa maksa kaudu (CYP2C9). Olemasolevates ravimite koostoimet käsitlevates uuringutes puudus ATACANDil toime CYP2C9 ja CYP3A4-le. Toime teistele tsütokroom P450 isoensüümidele ei ole teada.

Teiste antihüpertensiivsete ravimite samaaegne kasutamine võib tugevdada ATACANDi vererõhku langetavat toimet.

Arvestades kogemusi teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjustavate ravimitega, võib ATACANDi kasutamine koos kaaliumit säästvate diureetikumide, kaaliumit sisaldavate lisandite ja soola-asendajate või teiste kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (nt hepariin) viia kaaliumi kontsentratsiooni suurenemisele vereseerumis.

Liitiumi manustamisel samaaegselt AKE inhibiitoritega on täheldatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse suurenemist. Samasugune koostoime võib tekkida ka angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamisel, mistõttu nende ravimite samaaegsel kasutamisel on soovitatav seerumi liitiumisisalduse hoolikas jälgimine.

Angiotensiin II retseptori antagonisti ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (>3 g/p) ja mitteselektiivsed mittesteroidsed põletikuvastased ravimid) samaaegsel manustamisel võib ilmned kõrgvererõhu vastase toime nõrgenemine.

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

Toit ei mõjusta kandesartaani biosaadavust.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed ATACANDi kasutamise kohta rasedatel on väga piiratud. Andmeid ei ole piisavalt otsustamiseks riski suurus lootele, kui ATACANDi on kasutatud raseduse esimesel trimestril. Inimese lootel algab renaalne perfusioon, mis on sõltuv reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi arengust, raseduse teisel trimestril. Seega suureneb risk lootele, kui ATACANDi manustada raseduse teisel või kolmandal trimestril. Raseduse teisel ja kolmandal trimestril kasutatuna võivad otseselt reniin-angiotensiin süsteemile toimivad ravimid põhjustada lootel ja vastsündinul kahjustusi (hüpotensioon, neerupuudulikkus, oliguuria ja/või anuuria, oligohüdrarnioos, koljuluude hüpoplaasia, üsasisene kasvupeetus) ja surma. Kirjeldatud on ka kopsude hüpoplaasiat, näo deformatsioone ja jäsemete kontraktuure.

Loomkatsetes kandesartaantsileksetiiliga on ilmnunud hilisemas looteas ja vastsündinul neerukahjustus. Selle tekkemehhanism arvatakse olevat seotud toimega reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemile.

Ülaltoodu alusel ei tohiks ATACANDi raseduse ajal kasutada. Kui rasedus avastatakse ravi vältel, tuleks ATACANDi manustamine katkestada (vt lõik 4.3).

Imetamine

Selle kohta, kas kandesartaan eritub inimese rinnapiima, puuduvad andmed. Siiski on teada, et kandesartaan eritub piima imetavatel rottidel. Võimalike kõrvaltoimete ohu tõttu imikule ei tohiks ATACANDi rinnaga toitmise ajal kasutada (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Seda, kas ATACAND võib mõjustada autojuhtimise võimet, ei ole uuritud, kuid arvestades ravimi farmakodünaamilisi omadusi, on see ebatõenäoline. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleks siiski meeles pidada, et hüpertensiooni ravi vältel võib esineda pearinglust või nõrkust.

4.8 Kõrvaltoimed

Hüpertensiooni ravi

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

Kliiniliste uuringute andmete analüüsimisel on ATACANDi kasutamisel täheldatud järgmisi sagedasi kõrvaltoimeid (>1/100), mille esinemissagedus oli vähemalt 1% suurem platseeborühmas esinenud kõrvaltoimetest:

Närvistüsteemi häired

peapööritus/vertiigo, peavalu

Infektsioonid ja infestatsioonid
hingamisteede infektsioon

Muutused laboratoorsetes näitajates

Üldjuhul ATACAND ei mõjуста kliiniliselt oluliselt rutiinseid laboratoorseid näitajaid. Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi inhibiitoritega on esinenud hemoglobiini taseme vähest langust. On täheldatud kreatiniini, urea, kaaliumi taseme tõusu ja naatriumi taseme vähenemist. Võrreldes platseeboga on ATACANDi kasutamisel täheldatud veidi sagedamini S-ALAT (S-GPT) tõusu (1,3% vs 0,5%). ATACANDi kasutataval patsientidel ei ole laboratoorsete näitude rutiinne monitooring vajalik. Neerupuudulikkusega patsientidel oleks siiski soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis.

Südamepuudulikkuse ravi

Ilmnenu kõrvaltoimete profiil ATACANDi kasutamisel südamepuudulikkusega patsientidel oli vastavuses ravimi farmakoloogiliste omadustega ning patsientide tervisliku seisundiga. CHARM-kliinilises uuringus (*Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*), kus võrreldi ATACANDi annustes kuni 32 mg (n=3803) platseeboga (n=3796), katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu 21,0% patsientidest kandesartaantsileksetiili grupist ning 16,1% platseebo grupist. Sageli (>1/100,<1/10) täheldati järgmisi kõrvaltoimeid:

Vaskulaarsed häired
hüpotensioon

Ainevahetus- ja toitumishäired
hüperkaleemia

Neerude ja kuseteede häired
neerukahjustus

Muutused laboratoorsetes näitajates

Kreatiniini, urea ja kaaliumi taseme tõus seerumis. Soovitatav on seerumi kreatiniini ning kaaliumi taseme perioodiline jälgimine (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on väga harva (<1/10000) esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Vere- ja lümfisüsteemi häired
leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoos

Ainevahetus- ja toitumishäired
hüperkaleemia, hüponatreemia

Närvisüsteemi häired
peapööritus, peavalu

Seedetrakti häired
iiveldus

Maksa ja sapiteede häired
maksatsüütide taseme kõrgenemine, maksatalitluse häired või hepatiit

Naha ja nahaaluskoeh kahjustused
angioödeem, lööve, nõgestõbi, pruritus

Lihask-skeleti ja sidekoeh kahjustused
seljavalu, artralgiat, müalgiat

Neerude ja kuseteede häired
neerukahjustus, k.a neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt. lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

Ravi

Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel määrata sümptomaatiline ravi ja jälgida patsiendi elutähtsaid näitajaid. Patsient tuleks asetada selili, jalad kõrgemale tõstetud. Kui sellest ei piisa, tuleks plasma mahu suurendamiseks üle kanda nt füsioloogilist lahust. Kui eeltoodud abinõud ei osutu küllaldaseks, võib manustada sümptomimeetilisi ravimeid. Kandesartaani ei ole võimalik eemaldada organismist hemodialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin II antagonistid, ATC-kood: C09CA06.

Angiotensiin II on reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemis toimiv primaarne vasoaktiivne hormoon, mis omab olulist rolli hüpertensiooni, südamepuudulikkuse ja teiste kardiovaskulaarsete häirete tekkes, samuti ka sihtorganite hüpertroofia ja kahjustuste kujunemisel. Angiotensiin II peamised füsioloogilised toimed, nagu veresoonte ahendamine, aldosterooni stimulatsioon, soola ja vee homöostaasi regulatsioon ja raku kasvu stimulatsioon, on vahendatud angiotensiin II 1. tüüpi (AT₁) retseptorite kaudu.

Kandesartaantsileksetiil on eelravim suu kaudu manustamiseks. Seedetraktist imendumisel muudetakse eelravimestri hüdrolüüsi teel kiiresti aktiivseks ravimiks kandesartaaniks. Kandesartaan on angiotensiin II retseptori antagonist, mis on selektiivne AT₁ retseptorite suhtes, seondudes tugevasti retseptoriga ning dissotsieerudes seal aeglaselt. Kandesartaanil puudub agonistlik toime.

Kandesartaan ei inhibeeri AKE't, mis muudab angiotensiin I angiotensiin II-ks ja lammutab bradükiniini. Puudub toime AKE-le, bradükiniinile ja substants P-le. Kandesartaani ja AKE inhibiitorite võrdlemisel kontrollitud kliinilistes uuringutes oli kõha esinemissagedus kandesartaantsileksetiili saanud patsientide rühmas väiksem. Kandesartaan ei seondu (ega blokeeri) teiste kardiovaskulaarses regulatsioonis oluliste hormoonide retseptorite või ionikanalitega. Angiotensiin II (AT₁) retseptorite antagonismi tulemuseks on annusest sõltuv reniini aktiivsuse ning angiotensiin I ja angiotensiin II kontsentratsiooni suurenemine ja aldosterooni kontsentratsiooni vähenemine vereplasmas.

Hüpertensioon

Hüpertensiooni korral põhjustab kandesartaan annusest sõltuva kestva vererõhu languse. Antihüpertensiivne toime on tingitud süsteemse perifeerse vastupanu vähenemisest, kusjuures südame löögisagedus, löögimaht ja minutimaht ei muutu. Esmase annuse manustamise järgse vererõhu liiga suure languse ja ravi katkestamise järgse tagasilöögiefekti kohta andmed puuduvad.

Pärast ühekordse kandesartaantsileksetiili annuse manustamist kujuneb hüpertensioonivastane toime välja tavaliselt 2 tunni jooksul. Kasutatud annusest olenemata saadakse püsiv maksimaalne vererõhu langus tavaliselt nelja nädala jooksul. Vastavalt metaanalüüsi andmetele on keskmine lisanduv vererõhu langus annuse suurenemisel 16 mg-lt 32 mg-ni väike. Keskmisest suuremat toimet võiks oodata patsientidel, arvestades nende individuaalset eripära. Kandesartaantsileksetiili manustamine üks kord ööpäevas kindlustab efektiivse ja sujuva vererõhu languse rohkem kui 24 tunniks, kusjuures annustamiskordade vahel on toime maksimumi ja miinimumi erinevused väikesed. Kandesartaani ja losartaani antihüpertensiivset efektiivsust ja taluvust võrreldi kahes randomiseeritud topeltpimedas uuringus, milles osales 1268 kerge ja keskmise raskusega hüpertensiooniga patsienti. Enne uue annuse sissevõtmist mõõdetud süstoolse ja diastoolse vererõhu langused olid 32 mg kandesartaantsileksetiili manustamisel 1 kord ööpäevas 13,1/10,5 mmHg ja 100 mg losartaani manustamisel 1 kord ööpäevas 10,0/8,7 mmHg (erinevus 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$). Enimkirjeldatud kõrvalnähuks olid hingamisteede infektsioon (kandesartaan 6,6%, losartaan 8,9%), peavalu (kandesartaan 5,8%, losartaan 5,6%) ja pearinglus (kandesartaan 4,4%, losartaan 1,9%).

Kandesartaantsileksetiili kasutamisel koos hüdroklorodiasiidiga on antihüperatiivne toime aditiivne. Koosmanustamist hüdroklorotiasiidi või amlodipiiniga talutakse hästi.

Kandesartaani toime efektiivsus ei sõltu patsiendi east ega soost.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi blokeerivate ravimite toime mustanahalistel on vähem väljendunud kui valgetel (kuna nende reniini tase on madal). Avatud uuringus 5156 diastoolse hüpertensiooniga patsiendil täheldati mustanahalistel patsientidel kandesartaanraviga väiksemat vererõhu langust kui valgetel (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Kandesartaan suurendab renaalset verevoolu. Glomerulaarfiltratsiooni kiirust ravim kas ei mõjuta või suurendab seda, kusjuures neeru vaskulaarne resistentsus ja filtratsioonifraktsioon vähenevad. Hüpertensioonil ja mikroalbuminuriaga II tüüpi diabeetikutel vähendas kandesartaanravi valgu eritumist uriiniga (albumiini/kreatiini suhet keskmiselt 30% võrra, 95% CI 15-42%). Praegu ei ole andmeid kandesartaani toimest diabeetilise nefropaatia progresseerumisele. II tüüpi suhkurtõbe põdevatel hüpertensioonilistel patsientidel ei mõjutanud 12-kuuline ravi kandesartaantsileksetiiliga annustes 8-16 mg ööpäevas glükoosi või lipiidide sisaldust veres ebasoodsalt.

Randomiseeritud kliinilises uuringus kergekujulise kuni mõõduka hüpertensiooniga 4937 eaka patsiendiga (vanus 70...89 aastat, neist 80 aastased ja vanemad 21%) manustati kandesartaantsileksetiili annuses 8...16 mg (keskmine annus 12 mg) 1 kord ööpäevas keskmiselt 3,7 aasta vältel ja uuriti haigestumust ja suremust (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*). Kandesartaan või platseebo lisati tavapärasele antihüpertensiivsele ravimile. Vererõhu väärtused langesid algtasemelt 166/90 tasemele 145/89 mmHg kandesartaani grupis ja algtasemelt 167/90 tasemeni 149/82 mmHg kontrollgrupis. Rühmade vahel puudus statistiline erinevus esmase lõpptulemuse, tõsiste kardiovaskulaarsete juhtumite (kardiovaskulaarne suremus, mittefataalsed insuldid ja mittefataalsed müokardi infarkt) osas. 1000 patsiendi kohta oli kandesartaani grupis 26,7 juhtumit ning kontrollgrupis 30,0 juhtumit (suhteline risk 0,89, 95% CI 0,75 kuni 1,06; $p = 0,19$).

Südamepuudulikkus

CHARM-uuringu tulemused näitasid, et ravi kandesartaantsileksetiiliga langetab suremust, vähendab südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiste arvu ning parandab vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni langusega patsientidel haigusest tingitud sümptomeid.

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

CHARM-*Alternative* uuringus oli kardiovaskulaarse suremuse või esmase südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiste koond-tulemusnäitaja märkimisväärselt vähenenud kandesartaani grupis võrreldes platseebogrupiga (riski suhe (HR) 0,77 95% CI 0,67...0,89 $p < 0,001$). Selle alusel on suhteline riski langus 23%. Uuringu käigus tuli ravida 14 patsienti, vältimaks ühe patsiendi surma kardiovaskulaarse ataki tõttu või hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu. Üldsuremuse või esmase südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste koond-tulemusnäitaja oli samuti märkimisväärselt langenud kandesartaani grupis (HR 0,80 95% CI 0,70...0,92 $p = 0,001$). Koond-tulemusnäitajas komponendina kajastunud nii suremus kui haigestumus (südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine) toetasid kandesartaani soodsat toimet. Kandesartaantsileksetiiliga ravi tulemusena paranes NYHA klass ($p = 0,008$).

CHARM-*Added* uuringus oli kardiovaskulaarse suremuse või esmase südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiste koond-tulemusnäitaja märkimisväärselt vähenenud kandesartaani grupis võrreldes platseebogrupiga (riski suhe (HR) 0,85 95% CI 0,75...0,96 $p < 0,011$). Selle alusel on suhteline riski langus 15%. 23 patsienti vajasisid uuringu käigus ravi, vältimaks patsiendi surma kardiovaskulaarse ataki tõttu või hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu. Üldsuremuse või esmase südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste koond-tulemusnäitaja oli samuti märkimisväärselt langenud kandesartaani grupis (HR 0,87 95% CI 0,78...0,98 $p = 0,021$). Koond-tulemusnäitajas komponendina kajastunud nii suremus kui haigestumus (südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine) toetasid kandesartaani soodsat toimet. Kandesartaantsileksetiiliga ravi tulemusena paranes NYHA klass ($p = 0,020$).

CHARM-*Preserved* uuringus kardiovaskulaarse suremuse või esmase südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiste koond-tulemusnäitaja statistiliselt märkimisväärselt vähenemist ei täheldatud (HR 0,89 95% CI 0,77...1,03 $p < 0,118$). Arvulist vähenemist täheldati südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste osas. Selle uuringu tulemusena ei ilmnenud toimet suremusele.

Igat CHARM-uuringut eraldi hinnates ei olnud üldsuremuse langus statistiliselt oluline. Siiski hinnati üldsuremust ka kogu populatsioonis, CHARM-*Alternative* ja CHARM-*Added* uuringutes kokku (HR 0,88 95% CI 0,79...0,98, $p = 0,018$) ning kõigis kolmes uuringus kokku (HR 0,91 95% CI 0,83...1,00 $p = 0,055$).

Kandesartaani soodsad toimed kardiovaskulaarse suremuse ning südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste vähendamisel ei sõltu vanusest, soost ega kaasuvast ravist. Ravi kandesartaaniga oli efektiivne ka patsientidel, kes samaaegselt manustasid nii β -adrenoblokaatoreid ja AKE inhibiitoreid ning soodne toime saavutati sõltumata sellest, kas patsiendid kasutasid AKE inhibiitoreid ravijuhistes määratletud sihtannuses või mitte.

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

5.2. Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Suu kaudu manustamise järgselt muutub kandesartaantsileksetiil aktiivseks ravimiks kandesartaaniks. Pärast kandesartaantsileksetiili lahuse suukaudset manustamist on kandesartaani absoluutne biosaadavus umbes 40 %. Tabletina manustatud ravimi sama annuse suhteline biosaadavus on ligikaudu 34%. Seega on manustatud tableti absoluutne biosaadavus ligikaudu 14%. C_{\max} (keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon) saabub 3...4 tundi pärast tableti manustamist. Annuste korral, mis langevad terapeutilisse laiusse, suureneb kandesartaani kontsentratsioon vereseerumis lineaarselt koos annuse suurenemisega. Kandesartaani farmakokineetika ei sõltu patsiendi soost. Toit ei mõjuta oluliselt kandesartaani seerumikontsentratsiooni kõvera (AUC) aluse pindala suurust.

Üle 99% imendunud kandesartaanist seondub vereplasma valkudega. Kandesartaani jaotusruumala on 0,1 l/kg.

Metabolism ja eliminatsioon

Kandesartaan eritub põhiliselt muutumatul kujul uriini ja sapi kaudu ning ainult väike osa elimineeritakse pärast metaboliseerumist maksas. Kandesartaani poolväärtusaeg $t_{1/2}$ on ligikaudu 9 tundi. Korduv manustamine ei põhjusta kumulatsiooni.

Kandesartaani plasmakliirens on umbes 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 uriiniga muutumatul kujul ja 7% inaktiivse metaboliidina. Roojaga eritub umbes muutumatul kujul 56% ja inaktiivsete metaboliitidena 10% manustatud annusest.

Farmakokineetika erinevatel patsientide rühmadel

Vanemaealistel patsientidel (vanuses üle 65 aasta) on noortega võrreldes kandesartaani C_{\max} ja AUC vastavalt umbes 50% ja 80% suuremad. Vererõhu muutused ja kõrvaltoimete esinemissagedus ATACANDi manustamise järgselt on noortel ja vanemaealistel siiski sarnased (vt lõik 4.2).

Kergekujulise või mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel suurenesid korduva manustamise korral kandesartaani C_{\max} ja AUC vastavalt ligikaudu 50% ja 70%, kuid $t_{1/2}$ jäi samaks nagu normaalse neerutalitlusega patsientidel. Raske neerupuudulikkusega patsientidel olid C_{\max} ja AUC muutused vastavalt umbes 50% ja 110%, $t_{1/2}$ oli aga normaalsega võrreldes ligikaudu kaks korda pikem. Hemodialüüsitataval patsientidel olid farmakokineetilised näitajad sarnased raskekujulise neerupuudulikkusega patsientide omadega (vt lõik 4.2).

Kergekujulise ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel oli kandesartaani AUC ligikaudu 23% suurenenud.

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole täheldatud süsteemset või sihtorganite toksilist kahjustust. Prekliinilistes ohutusuringutes avaldasid kandesartaani suured annused toimet hiirte, rottide, koerte ja ahvide neerudele ning erütrotsüütidega seotud parameetritele. Kandesartaan põhjustas erütrotsüütide arvu vähenemist, hemoglobiinisalduse ja hematokriti langust. Toime neerule (interstitsiaalne nefriit, neerutorukeste distensioon ja basofiilsus; plasma kusiaine ja kreatiniinisaldus tõus) võib olla teisene ning põhjustatud kandesartaani vererõhku langetavast toimest, mis põhjustas neerude perfusiooni häire. Kandesartaan võib põhjustada ka

jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat. Inimestel kasutatavates raviannustes toime jukstaglomerulaarrakkudele ei ole väljendunud.

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

Viiteid mutageensusele, klastogeensusele või kartsinogeensusele *in vivo* ja *in vitro* ei ole esinenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kaltsiumkarboksümetüülselluloos, hüdroksüpropüülselluloos, raudoksiid E 172, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, maisitärklis ja makrogool.

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Kolm aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

8 mg tablett: PVC/PVDC blisterpakendid (7, 14, 28, 56, 98 ja 100) tableti kaupa.

16 mg tablett: PVC/PVDC blisterpakendid (7, 14, 28, 56, 98 ja 100) tableti kaupa.

32 mg tablett: PVC/PVDC blisterpakendid (28, 30, 50, 56 ja 98) tableti kaupa.

8 mg tablett: HDPE pudel 100 tabletiga.

16 mg tablett: HDPE pudel 100 tabletiga.

Kõiki pakendi suurusi ei pruugi olla müügil.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBRID

ATACAND, 8 mg tabletid: 207998

ATACAND, 16 mg tabletid: 207898

ATACAND, 32 mg tabletid: 511306

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

ATACAND (8 mg, 16 mg): 4.09.1998/3.12.2009

ATACAND (32 mg): 30. märts 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2009