

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ATACAND PLUS, 16mg /12,5 mg tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ATACAND PLUS tablett sisaldab 16 mg kandesartaantsileksetiili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Candesartanum, hydrochlorothiazidum*

Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

ATACAND PLUS tabletid on virsikuvärvi ning ovaalse kaksikkumera kujuga. Tableti mõlemal pool on joon ning ühel poolel märgistus $\frac{A}{CS}$

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon patsientidel, kellel monoteeraapia kandesartaani või hüdroklorotiasiidiga ei anna piisavat ravitoimet.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

ATACAND PLUSi soovitatav annus on 1 tablett 1 kord ööpäevas.

Enamus antihüpertensiivsest toimest saavutatakse tavaliselt ravi esimese 4 nädala jooksul.

Manustamine

ATACAND PLUSi tuleb võtta üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma.

Kasutamine eakatel

Eakatel on enne ravi alustamist ATACAND PLUSiga soovitatav kohandada kandesartaantsileksetiili annust (kandesartaantsileksetiili soovituslik algannus eakatel on 4 mg).

Kasutamine neerutalitlushäire korral

Sellel patsientide rühmal eelistatakse lingudiureetikume tiasiididele. Neerutalitlushäirega patsientidel, kelle kreatiiniini kliirens on enne ATACAND PLUSiga ravi alustamist ≥ 30 ml/min/1,73 m² BSA, on soovitatav kandesartaantsileksetiili annust kohandada (kandesartaantsileksetiili soovituslik algannus kerge neerutalitlushäire korral on 4 mg ning mõõduka neerutalitlushäire korral 2 mg). ATACAND PLUSi ei tohi kasutada raske neerutalitlushäirega haigetel (kreatiiniini kliirens < 30 ml/min/1,73 m² BSA).

Kasutamine maksatalitlushäire korral

Maksatalitlushäiretega haigetel on soovitatav enne ravi alustamist ATACAND PLUSiga kandesartaantsileksetiili annust kohandada (kandesartaantsileksetiili soovituslik algannus neil haigetel on 2 mg). Raske maksatalitlushäire ja/või kolestaasiga haigetel ATACAND PLUSi kasutada ei tohi.

Kasutamine lastel

ATACAND PLUSi ohutust ja efektiivsust lastel ei ole uuritud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus ATACAND PLUSi toimeainete, sulfoonamiidi derivaatide (hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat) või abiainetete suhtes.

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

Raskekujuline neerutalitlushäire (kreatiniini kliirens < 30 ml/min/1,73 m² BSA).

Raskekujuline maksatalitlushäire ja/või kolestaas.

Podagra.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neeruarteri stenoos

Teised reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi toimivad ravimid, sh angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid, võivad suurendada vere urea ja seerumi kreatiniini sisaldust bilateraalse või ühe neeruarteri stenoosiga haigetel. Sarnase toime esinemine on võimalik ka angiotensiin II retseptorite antagonistide kasutamisel.

Intravaskulaarse ruumala tühjenemine

Intravaskulaarse ruumala tühjenemise ja/või naatriumi taseme langusega haigetel võib sarnaselt teiste reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi toimivate ravimitega tekkida sümptomaatilise hüpotensioon. Seetõttu ei soovitata ATACAND PLUSi kasutada enne nende häirete korrigeerimist.

Anesteesia ja kirurgia

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

Neerutalitlushäire/neerutrantsplantaatsioon

Nendel haigetel eelistatakse lingudiureetikume tiasiididele. ATACAND PLUSi manustamisel neerutalitlushäirega patsientidele tuleb regulaarselt jälgida kaaliumi, kreatiniini ja urea taset.

ATACAND PLUSi manustamise kohta hiljutise neerutrantsplantaatsiooniga haigetele puudub kogemus.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos (obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia)

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega tuleb ATACAND PLUSi manustamisel hemodünaamiliselt oluliste aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia haigetele olla eriti ettevaatlik.

Elektrolüütide tasakaalu häired

Kõikidel diureetikumravi saavatel haigetel tuleb regulaarselt määrata seerumi elektrolüütide taset.

Tiasiidid, sh hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häireid (hüperkaltseemia, hüpokaleemia, hüponatreemia, hüpomagneseemia ja hüpokloreemiline alkaloos).

Hüdroklorotiasiid suurendab annusest sõltuvalt kaaliumi eritumist uriiniga ning see võib põhjustada hüpokaleemiat. Kombinatsioonis kandesartaantsileksetiiliga näib see hüdroklorotiasiidi toime vähem väljenduvat.

Lähtudes teiste reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite kasutamise kogemustest võib ATACAND PLUSi manustamine koos kaaliumi säilitavate diureetikumide, kaaliumipreparaatide või soolaasendajatega või teiste seerumi kaaliumitaset tõsta võivate ravimitega (nt hepariinnaatrium) põhjustada seerumi kaaliumisisalduse tõusu.

Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Ravi tiasiiddiureetikumiga võib vähendada glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada antidiabeetiliste ainete, sh insuliini annuse korrigeerimine. Tiasiidravi ajal võib latentne suhkrutõbi manifesteeruda. Tiasiiddiureetikumraviga on seostatud ka kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu. Siiski täheldati ATACAND PLUSis sisalduva 12,5 mg annuse puhul minimaalseid toimeid või ei ilmnunud neid üldse. Tiasiiddiureetikumid tõstavad seerumi kusihappe kontsentratsiooni ning võivad tundlikel haigetel esile kutsuda podagra.

Üldine

Haigetel, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad valdavalt reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raske kongestiivse südamepuudulikkusega või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga haiged), on teiste seda süsteemi mõjutavate ravimite kasutamise korral täheldatud ägedat hüpotensiooni, asoteemiat, oliguuriat või harva ägedat neerupuudulikkust. Angiotensiin II retseptorite antagonistidelgi ei saa välistada sarnaseid toimeid. Sarnaselt kõikide antihüpertensiivsete ravimitega võib ülemäärane vererõhu langus kutsuda südame isheemiatõvega või aterosklerootilise tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel esile südamelihase infarkti või ajuinsuldi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kandesartaantsileksetiilil ei ole täheldatud ühtegi kliinilise tähtsusega koostoimet teiste ravimitega. Kliinilistes farmakokineetilistes uuringutes on hinnatud koostoimeid muuhulgas hüdroklorotiasiidi, varfariini, digoksiini, suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite (nt etinüülöstradiol/levonorgestreel), glibenklamiidi ja nifedipiiniga.

Toit ei mõjuta kandesartaani biosaadavust.

ATACAND PLUSi antihüpertensiivset toimet võivad teised antihüpertensiivsed ravimid tugevdada.

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

Diureetikumide poolt põhjustatud hüpokaleemia ja hüpomagneseemia suurendavad digitaalsete glükosiidide ja antiarütmikumide võimalikku kardiotoksilist toimet. ATACAND PLUSi koosmanustamisel nende preparaatidega tuleb regulaarselt jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Liitiumi koosmanustamisel AKE inhibiitorite ja hüdroklorotiasiidiga on tuvastatud seerumi liitiumi kontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvat suurenemist. Sarnane toime võib väljenduda ka angiotensiin II retseptorite antagonistide kasutamisel ning nende preparaatide koosmanustamisel tuleb seerumi liitiumisisaldust hoolikalt jälgida.

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

Sarnaselt AKE inhibiitoritele võib angiotensiin II retseptori antagonistide ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite samaaegne kasutamine suurendada neerupuudulikkuse, sealhulgas võimaliku ägeda neerupuudulikkuse riski, samuti tõsta kaaliumi taset seerumis, eriti eelnevalt langenud

neerutalitlusega patsientidel. Nende ravimite omavahelisel kombineerimisel tuleb olla ettevaatlik, eriti vanemaaliste patsientide korral. Patsiendid peavad tarbima piisavalt vett. Kombineeritud ravi alustamisel ning perioodiliselt ravi jooksul on vajalik jälgida neerufunktsiooni.

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

Kolestipool ja kolestüramiin vähendavad hüdroklorotiasiidi imendumist.

Hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate lihasrelaksantide (nt tubokurariin) toimet.

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

Tiasiidid võivad suurendada diasoksiidi ja beetablokaatorite hüperglükeemilist toimet.

Antikoliinergilised ained (nt atropiin, biperidiin) võivad suurendada tiasiiddiureetikumide biosaadavust seedeelundkonna mootorika ja tühjenemise aeglustamise kaudu.

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkeohtu.

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

Koosmanustamine steroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) võib suurendada hüpokaleemia tekkeriski.

Koosmanustamine alkoholi, barbituraatide või anesteetikumidega võib süvendada posturaalset hüpotensiooni.

Ravi tiasiiddiureetikumidega võib vähendada glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada antidiabeetikumide, sh insuliini annuse korrigeerimine.

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

Hüdroklorotiasiid võib suurendada ägeda neerupuudulikkuse tekkeriski, seda eriti suurte dooside joodisisaldava kontrastaine manustamise korral.

Hüdroklorotiasiidi ja toidu vahel ei ole täheldatud kliinilise tähtsusega koostoimet.

4.6 Rasedus ja imetamine

Kasutamine raseduse ajal

Otseselt reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi toimivate ravimite manustamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril võib põhjustada loote ja vastsündinu kahjustusi ja surma.

Loomkatsetes kandesartaantsileksetiiliga on hilises lootefaasis ja vastsündinutel tuvastatud neerukahjustusi. Nende tekkemehhanismi farmakoloogiliseks vahendajaks peetakse toimet reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemile.

Inimlootel algab reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi arengust sõltuv renaalne perfusioon raseduse teisel trimestril. Seega suureneb risk lootele ATACAND PLUSi manustamisel raseduse teisel ja kolmandal trimestril.

Hüdroklorotiasiid võib vähendada plasmamahtu ning uteroplatsentaarset verevoolu. Ta võib põhjustada ka vastsündinute trombotsütopeeniat.

Eeltoodud informatsiooni põhjal ei tohi ATACAND PLUSi raseduse ajal manustada. Kui patsient rasestub ATACAND PLUS ravi ajal, tuleb ravimi manustamine lõpetada (vt lõik 4.3).

Kasutamine imetamise ajal

Ei ole teada, kas kandesartaan eritub inimese rinnapiima. Imetavate rottide piimast on kandesartaani siiski leitud. Hüdroklorotiasiid eritub rinnapiima.

Võimalike kõrvaltoimete vältimiseks imikule ei tohi ATACAND PLUSi imetamise ajal manustada (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ATACAND PLUSi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Farmakodünaamilistest omadustest lähtuvalt ei peaks see ravim autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet mõjutama. Liiklusvahendeid juhtides või masinaid käsitsedes tuleb arvesse võtta asjaolu, et hüpertensiooni ravi vältel võib aeg-ajalt esineda pearinglust või väsimust.

4.8 Kõrvaltoimed

Kontrollitud kliinilistes uuringutes olid kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi (kandesartaantsileksetiil annuses kuni 16 mg ja hüdroklorotiasiid kuni 25 mg) kõrvaltoimed nõrgad ja mööduvad, olles võrreldavad platseebo kasutamisel esinevatel. Kõrvaltoimete esinemissagedus ei olnud seotud annuse ega vanusega.

Kõrvaltoimed olid ravi katkestamise põhjuseks kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi (3,3%) kui platseebo (2,7%) rühmas sarnase sagedusega.

Kandesartaantsileksetiil

Turustamisjärgselt on väga harva (<1/10 000) esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Vere- ja lümfisüsteemi häired:

leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoos.

Ainevahetus- ja toitumishäired:

hüperkaleemia, hüponatreemia.

Maksa ja sapiteede häired:

maksaensüümide taseme kõrgenemine, maksatalitluse häired või hepatiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

angioödem, lööve, nõgestõbi, pruritus.

Skeleti-lihas- ja sidekoe kahjustused:

seljavalu.

Neerude ja kuseteede häired:

neerukahjustus, k.a neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi monoterapia korral, tavaliselt annuste ≥ 25 mg manustamisel, on täheldatud alljärgnevat kõrvaltoimeid:

Kõrvaltoimete esinemissageduse määramisel on kasutatud mõisteid *aeg-ajalt* (>1/1000, <1/100) ja *harv* (>1/10 000, <1/1000).

Vere-ja lümfisüsteemi häired

Harv: leukopeenia, neutropeenia/agranulotsütoos, trombotsütopeenia, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia.

Immuunsüsteemi häired

Harv: anafülaktilised reaktsioonid.

Vaskulaarsed häired

Harv: nekrotiseeruv angiit (vaskuliit).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: respiratoorne distress (k.a pneumoniit ja kopsuturse).

Seedetrakti häired

Harv: pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired

Harv: kollatõbi (intrahepaatiline kolestaatiline kollatõbi).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: valgustundlikkus.

Harva: toksiline epidermaalne nekrolüüs.

Neerude ja kuseteede häired

Harv: neerude talitlushäired ja interstitsiaalne nefriit.

Muutused laboratoorsetes näitajates

Üldiselt ei oma kandesartaantsileksetiil/hüdroklorotiasiid kliiniliselt olulist mõju tavapärastele laboratoorsetele näitajatele. Seerumi kusihape, suhkrul ning ALAT (S-GPT) sisalduse tõusu leiti kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi puhul pisut enam (vastavalt 1,1%, 1,0% ja 0,9%) kui platseebo korral (vastavalt 0,4%, 0,2% ja 0%). Üksikutel kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasiidi saavatel patsientidel on täheldatud vähest hemoglobiinisalduse langust ning seerumi ASAT (SGOT) sisalduse tõusu. On täheldatud kreatiniini, urea, kaaliumi taseme tõusu ja naatriumi taseme vähenemist.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

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

Ravi

ATACAND PLUSi üleannustamise ravi kohta spetsiifilised andmed puuduvad. Siiski soovitatakse üleannustamise korral rakendada järgmisi meetmeid:

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin II antagonistid + diureetikumid, ATC kood C09D A06.

Angiotensiin II on reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi primaarne vasoaktiivne hormoon ning osaleb hüpertensiooni ja teiste kardiovaskulaarsete häirete patofüsioloogias. Ta osaleb ka organite hüpertroofia ja kahjustuste tekkes. Angiotensiin II peamised füsioloogilised toimed – vasokonstriksioon, aldosterooni stimulatsioon, soola ja vee homöostaasi regulatsioon ning rakkude kasvu stimulatsioon – toimuvad 1 tüüpi (AT₁) retseptorite vahendusel.

Kandesartaantsileksetiil on eelravim, mis muutub seedeelundkonnas imendumise käigus estri hüdrolüüsi teel kiirelt aktiivseks ühendiks kandesartaaniks. Kandesartaan on AT₁-retseptorite suhtes selektiivne angiotensiin II retseptorite antagonist, mis seondub retseptoriga tugevalt ning dissotsieerub nõrgalt. Agonistlik toime puudub.

Kandesartaan ei mõjuta AKE't ega teisi ensüümsüsteeme, mida tavaliselt seostatakse AKE inhibiitorite kasutamisega. Kuna puudub toime kiniinide lagundamisele ning teiste ainete, nt substants P ainevahetusele, ei ole angiotensiin II retseptorite antagonistide seostamine kõhaga tõenäoline. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus võrreldi kandesartaantsileksetiili ja AKE inhibiitoreid, oli kõha esinemissagedus madalam kandesartaantsileksetiili saanud patsientide seas. Kandesartaan ei seondu ega blokeeri teisi kardiovaskulaarsüsteemi regulatsioonis olulisi hormoonretseptoreid ega ioonikanaleid. Antagonism AT₁-retseptorile väljendub annusest sõltuva plasma reniini, angiotensiin I ja angiotensiin II sisalduse tõusu ning plasma aldosterooni kontsentratsiooni langusena.

Randomiseeritud kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse kliinilises uuringus (*SCOPE s.o Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*) 4937 eaka hüpertensiivse (süstoolne vererõhk 160...179 mmHg ja/või diastoolne vererõhk 90...99 mmHg) patsiendiga (vanus 70...89 aastat) hinnati kandesartaantsileksetiili mõju kognitiivsele funktsioonile ja elukvaliteedile. Tabelis on esitatud uuringu tulemused esmase tulemusnäitaja (tõsised kardiovaskulaarsed juhtumid) ja tema alaliikide kohta. Mõlemad raviskeemid langetasid süstoolset ja diastoolset vererõhku efektiivselt ning olid üldiselt hästi talutavad. Kognitiivne funktsioon ja elukvaliteet säilis hästi mõlemas ravirühmas.

Esmahaigestunud patsientide arv				
	Kandesartaantsileksetiil* (N=2477)	Kontrollrühm* (N=2460)	Suhteline risk (95% CI)	p-väärtus
Tõsised kardiovaskulaarsed juhtumid	242	268	0,89 (0,75...1,06)	0,19
- kardiovaskulaarne suremus	145	152	0,95 (0,75...1,19)	0,63
- mittefataalne insult	68	93	0,72 (0,53...0,99)	0,04

- mittefataalne müokardiinfarkt	54	47	1,14 (0,77...1,68)	0,52
---------------------------------	----	----	-----------------------	------

*Eelnev antihüpertensiivne ravi standardiseeriti enne randomiseerimist hüdroklorotiasiidile 12,5 mg üks kord ööpäevas. Topeltpimeda uuringu ravimile (kandesartaantsileksetiil 8...16 mg või platseebo 1 kord ööpäevas) määrati antihüpertensiivne lisaravi juhul kui süstoolne vererõhk jäi ≥ 160 mmHg ja/või diastoolne vererõhk ≥ 90 mmHg. Sellist lisaravi teostati vastavalt 49% patsientidest kandesartaantsileksetiili rühmas ja 66% patsientidest kontrollrühmas.

Hüdroklorotiasiid pärsib naatriumi aktiivset tagasiimendumist peamiselt distaalsetes neerutuubulites 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 vererõhku. Pikaajalise ravi korral aitab perifeerse vastupanu vähenemine vererõhku langetada.

Suuremahulised kliinilised uuringud on näidanud, et hüdroklorotiasiid vähendab kardiovaskulaarset haigestumust ja suremust.

Kandesartaani ja hüdroklorotiasidi antihüpertensiivsed toimed on aditiivsed.

ATACAND PLUS kutsub kõrgeenenud vererõhuga haigetel esile tõhusa ja pikaajalise vererõhu alanemise ilma reflektorse südame löögisageduse suurenemiseta. Ei ole täheldatud tõsist või ülemäärast esimesele annusele järgnevat hüpotensiooni ega ravi lõpetamisele järgnevat vererõhu tõusu. Pärast üksikannuse manustamist algab antihüpertensiivne toime tavaliselt 2 tunni jooksul. Pideva ravi korral saavutatakse enamus vererõhu langusest 4 nädala vältel ning see püsib pikaajalise ravi vältel.

Üks kord ööpäevas manustatud ATACAND PLUS tagab tõhusa ja sujuva vererõhu languse 24 tunni vältel ning vererõhkude erinevus ravimi maksimaalse toime ajal ja vahetult enne uue annuse manustamist on väike. Topeltpimedas randomiseeritud uuringus selgus, et üks kord ööpäevas manustatud ATACAND PLUS tagab tõhusa ja sujuva vererõhu languse märksa paremini ning suuremal hulgal patsientidel kui kasutuselolev sarnane fikseeritud kombinatsioonravim, mis sisaldab losartaani 50 mg ja hüdroklorotiasidi 12,5 mg. Topeltpimedates randomiseeritud uuringutes tuvastati, et kandesartaantsileksetiil/hüdroklorotiasiid põhjustab ravi käigus vähem kõrvaltoimeid (eriti köha) kui AKE inhibiitorite ja hüdroklorotiasidi kombinatsioonid.

Kandesartaantsileksetiili/hüdroklorotiasidi toime tõhusus ei sõltu east ega soost.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Kandesartaantsileksetiil

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

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

Hüdroklorotiasiid

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

Hüdroklorotiasiid seondub plasmavalkudega umbes 60% ulatuses. Hüdroklorotiasidi jaotusruumala on ligikaudu 0,8 L/kg.

Metabolism ja eritumine

Kandesartaantsileksetiil

Kandesartaan eritub peamiselt muutumatult uriini ja sapiga ning ainult vähesel määral metaboliseerub 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 ($t_{1/2}$) on ligikaudu 9 tundi. Kandesartaan ei kumuleeru mitmekordse annustamise tagajärjel. Kandesartaani poolväärtusaeg (ligikaudu 9 tundi) ei muutu kandesartaantsileksetiili kombineerimisel hüdroklorotiasiidiga. Hüdroklorotiasiidiga koosmanustamisel suureneb kandesartaani *AUC* (15...18%) ja C_{max} (23...24%), kuid sellel ei ole kliinilist tähtsust. Enne ATACAND PLUSi üleminekut on soovitatav kohandada ravimi üksikkomponentide annuseid (vt lõik 4.2). Kombinatsioonravimi mitmekordne manustamine ei põhjusta monoteraapiaga võrreldes kandesartaani kumuleerumist.

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

Hüdroklorotiasiid

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

Farmakokineetika patsientide erigruppidel

Kandesartaantsileksetiil

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

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

Kerge kuni keskmise maksatalitlushäirega haigetel suurenes kandesartaani *AUC* 23% võrra.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasidi lõplik $t_{1/2}$ pikeneb neerutalitlushäirega haigetel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mitmetes erinevate liikidega teostatud prekliinilistes uuringutes on oodatult ilmnenud mõlema toimeaine suurenenud farmakoloogiline toime. Neerud on peamine sihtorgan. Võrreldes kandesartaani monoterapiaga, põhjustas hüdroklorotiasiidi lisamine kergekujulist nefrotoksilisuse suurenemist. Siiski ei ilmnenud kvalitatiivselt uusi toimeid.

Kombinatsioonravi korral kandesartaani hiline fetotoksiline toime ei tugevne.

Viiteid kliiniliselt olulisele mutageensusele või klastogeensusele ei ole, samuti pole kumbki toimeaine kartsinogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kaltsiumkarboksümetüültselluloos
Hüdroksüpropüültselluloos
Raudoksiid E 172
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Maisitärklis
Makrogool

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC blisterpakendid: kuumtöödeldud PVC/PVDC, mida sulgeva kihina katab alumiiniumfoolium.

16/12,5 mg tablett: PVC/PVDC blisterpakendis 7 tk, 14 tk, 15 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 98 tk, 100 tk ja 300 tk.

HPDE pudelid: valged kõrgtihedast polüetüleenist (PE) pudelid polüpropüleenist keeratava korgiga. Avamata pakendi terviklikkuse tagab avamisel eemaldatav rõngas.

16/12,5 mg tablett: pudelis 100 tk.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER

454804

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

03.12.2004/3.12.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2009