



1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Atacand 8 mg tabletes

Atacand 16 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 8 mg vai 16 mg kandesartāna cileksetila (*candesartanum cilexetilum*).

Katra 8 mg tablete satur 89,4 mg laktozes monohidrāta.

Katra 16 mg tablete satur 81,4 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes

Atacand 8mg tabletes ir apaļas (diametrs 7 mm), gaiši rozā tabletes ar dalījuma līniju un apzīmējumu A/CG vienā pusē un 008 otrā pusē.

Atacand 16 mg tabletes ir apaļas (diametrs 7 mm), rozā tabletes ar dalījuma līniju un apzīmējumu A/CH vienā pusē un 016 otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Atacand lieto:

- Primāras (esenciālas) hipertensijas ārstēšanai pieaugušajiem.
- Sirds mazspējas un traucētas kreisā kambara sistoliskās funkcijas (kreisā kambara izsviedes frakcija $\leq 40\%$) ārstēšanai pieaugušajiem, kā papildus terapijas līdzeklis ar angiotensīnu konvertējošo enzīmu (AKE) inhibitoriem vai, ja ir AKE inhibitoru nepanesība (skatīt apakšpunktu 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas hipertensijai

Ieteicamā sākuma deva un parastā uzturošā deva ir 8 mg vienu reizi dienā. Maksimālā iedarbība tiek sasniegta 4 nedēļu laikā pēc terapijas sākšanas. Dažiem pacientiem, kuru asinsspiediena kontrole nav pietiekama, devu var palielināt līdz 16 mg vienu reizi dienā līdz maksimālajai devai 32 mg vienreiz dienā. Terapija ir jāpiemēro atkarībā no asinsspiedietu pazeminošā efekta.

Atacand var lietot kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem. Dažādām Atacand devām pievienojot hidrohlortiazīdu, tiek panākta papildus antihipertensīvā iedarbība.

Lietošana gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem nav nepieciešams pielāgot sākuma devu.

Lietošana pacientiem ar intravaskulāru tilpuma samazināšanos

Sākuma deva 4 mg jāpiemēro pacientiem ar hipotensijas risku, piemēram, pacientiem ar iespējamu intravaskulāru tilpuma samazināšanos (skatīt apakšpunktu 4.4).

Lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Sākuma deva pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieskaitot hemodialīzes pacientus, ir 4 mg. Deva jātitrē atkarībā no atbildes reakcijas.

Nav pietiekamas klīniskās pieredzes pacientiem ar ļoti smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem vai nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 15 ml/min) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicamā sākuma deva ir 4 mg dienā. Deva ir jāpielāgo atkarībā no klīniskā efekta. Atacand ir kontrindicēts pacientiem ar smagas pakāpes aknu funkcijas traucējumiem un/vai holestāzi (skatīt apakšpunktu 4.3 un 5.2).

Lietošana melnās rases pacientiem

Kandesartāna antihipertensīvā iedarbība melnās rases pacientiem ir vājāka nekā baltās rases pacientiem. Līdz ar to melnās rases pacientiem var būt nepieciešama biežāka Atacand un papildterapijas devas titrēšana asinsspiediena kontroles sasniegšanai nekā baltās rases pacientiem (skatīt apakšpunktu 5.1).

Lietošana sirds mazspējai

Ieteicamā Atacand sākuma deva ir 4 mg vienu reizi dienā. Titrēšana līdz mērķa devai 32 mg vienu reizi dienā (maksimālā deva) vai augstākajai pieļaujamai devai jāveic, dubultojot devu ar vismaz divu nedēļu intervālu (skat. apakšpunktu 4.4). Novērtējot pacientus ar sirds mazspēju, vienmēr jāizvērtē nieru darbība, tostarp jāveic arī seruma kreatinīna un kālija kontrole. Atacand var lietot vienlaicīgi ar citiem medikamentiem sirds mazspējas ārstēšanai, ieskaitot AKE inhibitorus, beta-blokatorus, diurētiskos līdzekļus un uzpirkstītes preparātus vai šo medikamentu kombinācijas. Kombinācijā ar AKE inhibitoriem, kāliju izvadošiem diurētiskiem līdzekļiem (piem. spironolaktonu) Atacand lietošana nav ieteicama un ir pieļaujama tikai pēc rūpīgas iespējamā ieguvuma un riska izvērtēšanas (skatīt apakšpunktus 4.4, 4.8 un 5.1).

Īpašas pacientu grupas

Nav nepieciešams pielāgot sākuma devu vecākiem pacientiem vai pacientiem ar intravaskulāra tilpuma samazināšanos, nieru darbības traucējumiem, vai viegliem un vidējiem aknu darbības traucējumiem.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Atacand lietošanas drošība un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam hipertensijas un sirds mazspējas ārstēšanai nav apstiprināta. Nav pieejami dati.

Lietošana

Iekšķīgai lietošanai.

Atacand jālieto 1 reizi dienā neatkarīgi no ēdienreizēm.

Kandesartāna biopieejamību uzturs neietekmē.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret kandesartāna cileksetilu vai jebkuru no palīgvielām.

Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt apakšpunktu 4.4 un 4.6).

Smagi aknu funkcijas traucējumi un /vai holestāze.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanāNieru darbības traucējumi

Līdzīgi kā ar citiem renīna-angiotensīna-aldosterona inhibitoriem, jutīgiem pacientiem var novērot izmaiņas nieru darbībā, lietojot Atacand.

Lietojot Atacand hipertensijas pacientiem ar pazeminātu nieru funkciju, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Lietošanas pieredze pacientiem ar ļoti un galēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 15 ml/min) ir nepietiekama. Šiem pacientiem Atacand jātitrē uzmanīgi, rūpīgi monitorējot asinsspiedienu.

Sirds mazspējas slimnieku novērtēšanā jāiekļauj periodiskas nieru darbības pārbaudes, īpaši pacientiem virs 75 gadu vecuma un pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem. Titrējot Atacand devu, rekomendē monitorēt seruma kreatinīnu un kāliju. Sirds mazspējas klīniskajos pētījumos nebija iekļauti pacienti ar seruma kreatinīnu > 265 μ mol/l (> 3 mg/dl).

Sirds mazspējas vienlaikus terapija ar AKE inhibitoriem

Ja Atacand lieto kombinācijā ar AKE inhibitoru, var pieaugt blakusparādību risks, īpaši nieru funkcijas traucējumi un hiperkaliēmija (skatīt apakšpunktu 4.8). Pacienti ar šādu terapiju regulāri un uzmanīgi jāmonitorē.

Hemodialīze

Hemodialīzes laikā asinsspiediens var īpaši jutīgi reaģēt uz AT 1-receptoru blokādi sakarā ar samazināto plazmas tilpumu un renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivizēšanu. Tāpēc hemodialīzes pacientiem Atacand jātitrē uzmanīgi, rūpīgi monitorējot asinsspiedienu.

Nieru artērijas stenoze

Zāļu līdzekļi, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, tostarp arī angiotensīna II receptoru antagonisti (AIIIRA), pacientiem ar abpusēju nieru artēriju vai vienīgās nieres artērijas stenozi var palielināt urīnvielas līmeni asinīs un kreatinīna līmeni serumā.

Nieru pārstādīšana

Nav pieredzes par Atacand lietošanu pacientiem, kam nesen izdarīta nieru pārstādīšana.

Hipotensija

Sirds mazspējas pacientiem Atacand lietošanas laikā var iestāties hipotensija. Tā var rasties arī hipertensijas pacientiem ar intravaskulāru hipovolēmiju, kuri lieto diurētiskus lielās devās. Uzsākot terapiju, jāievēro piesardzība un jācenšas novērst hipovolēmiju.

Anestēzija un ķirurģija

Anestēzijas un ķirurģiskas iejaukšanās laikā pacientiem, kuri lieto angiotensīna II antagonistus, renīna-angiotensīna sistēmas blokādes dēļ var veidoties hipotensija. Ļoti reti hipotensija var būt izteikta un ir nepieciešams intravenozi ievadīt šķīdumus un/vai vazopresorus.

Aortas un mitrālo vārstuļu stenoze (obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija)

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar hemodinamiski nozīmīgu aortālo vai mitrālo vārstuļu stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju.

Primārs hiperaldosteronisms

Pacienti ar primāru hiperaldosteronismu parasti nereaģē uz asinsspiedienu pazeminošiem medikamentiem ar renīna angiotensīna sistēmu inhibējošu darbību. Tādēļ Atacand šiem pacientiem neiesaka.

Hiperkaliēmija

Vienlaicīga Atacand lietošana ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija piedevām, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām kālija līmeni paaugstinošām zālēm (piemēram, heparīnu), hipertensijas pacientiem var izraisīt kālija līmeņa palielināšanos serumā. Nepieciešamīgas gadījumā jāveic kālija līmeņa noteikšana.

Sirds mazspējas pacientiem var rasties hiperkaliēmija, lietojot Atacand. Ārstējot sirds mazspējas

pacientus ar Atacand, ieteicama periodiska seruma kālija monitorēšana. AKE inhibitoru, kāliju aizturoša diurētiskā līdzekļa (piem. spironolaktona) un Atacand kombinācijas lietošana nav ieteicama un ir pieļaujama tikai pēc rūpīgas iespējamā ieguvuma un riska izvērtēšanas.

Vispārēji ieteikumi

Pacientiem, kam asinšvadu tonuss un nieru darbība galvenokārt ir atkarīga no renīna-angiotensīna-aldoasterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru slimību, tostarp nieru artērijas stenozi), vienlaicīga terapija ar medikamentiem, kas ietekmē šo sistēmu, bija saistīta ar akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju vai retos gadījumos – ar akūtu nieru mazspēju. Nevar noliegt līdzīgas iedarbības iespēju, lietojot AIIRA. Pacientiem ar koronāro sirds slimību vai išēmiskiem smadzeņu asinsrites traucējumiem, tāpat kā lietojot jebkuru citu antihipertensīvo līdzekli, pārmērīga asinsspiediena pazemināšana var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Kandesartāna antihipertensīvo iedarbību var pastiprināt citas zāles, kas pazemina asinsspiedienu un kas ir izrakstītas kā antihipertensīvie līdzekļi vai arī paredzēti citu indikāciju ārstēšanai.

Atacand satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Lietošana grūtniecības laikā

AIIRA nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Lai turpinātu AIIRA terapiju, pacientēm, kas plāno grūtniecību, jāizvēlas alternatīvs antihipertensīvais līdzeklis ar noteiktu drošības profilu grūtniecības laikā. Ja iestājusies grūtniecība, AIIRA terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāizvēlas cita alternatīvā antihipertensīvā līdzekļa terapija (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.6).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vielas, kas pētītas klīniskos farmakokinētiskos pētījumos, ir hidrohlortiazīds, varfarīns, digoksīns, perorālie pretapaugļošanās līdzekļi (piemēram, etinilestradiols/levonorgestrols), glibenklamīds, nifedipīns un enalaprils. Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas mijiedarbības ar šīm zālēm nav konstatētas.

Vienlaicīga terapija ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija piedevām, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām kālija līmeni paaugstinošām zālēm (piem. heparīnu), var izraisīt kālija līmeņa palielināšanos serumā. Nepieciešama rūpīga kālija līmeņa kontrole serumā (skatīt apakšpunktu 4.4).

Lietojot vienlaikus litiju un AKE inhibitorus, ziņots par īslaicīgu litija seruma koncentrācijas un toksiskuma palielināšanos. Līdzīga iedarbība iespējama, lietojot AIIRA. Nav ieteicama vienlaicīga kandesartāna un litija lietošana. Ja šī kombinācija ir nepieciešama, jāveic rūpīga litija līmeņa kontrole serumā.

Ja AIIRA lieto vienlaicīgi ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem NSPL (piem., selektīvajiem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (>3g/dienā) un neselektīvajiem NSPL), var mazināties antihipertensīvā iedarbība.

Līdzīgi kā ar AKE inhibitoriem, vienlaicīga AIIRA un NSPL lietošana var palielināt nieru funkcijas pasliktināšanās risku, ieskaitot iespējamu akūtu nieru mazspēju, un seruma kālija līmeņa palielināšanos, īpaši pacientiem ar iepriekš pavājinātu nieru funkciju. Vienlaicīga lietošana jāizvēlas piesardzīgi, īpaši gados vecākiem pacientiem. Pacientiem jābūt adekvāti hidratētiem un jāapsver nieru funkciju uzraudzība vienlaicīgas terapijas uzsākšanas gadījumā un periodiski arī turpmāk.

4.6 Grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

AIIRA nav ieteicams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.4). AIIRA lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Epidemioloģiskie pierādījumi teratogenitātes riska noteikšanai pēc AKE inhibitoru lietošanas, grūtniecības pirmajā trimestrī nav pārliecinoši, tomēr nelielu riska pieaugumu nevar izslēgt. Kamēr nav kontrolētu epidemioloģisko datu riska noteikšanai pēc AIIRA terapijas, pacientēm, kuras plāno grūtniecību iesaka mainīt terapiju uz citu alternatīvu antihipertensīvo līdzekli, kam ir noteikts drošības profils lietošanai grūtniecības laikā. Ja iestājusies grūtniecība, AIIRAE terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāizvēlas cita alternatīvā antihipertensīvā līdzekļa terapija.

Ir zināms, ka AIIRA terapija otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī cilvēkam var izraisīt fetotoksicitāti (samazinātu nieru funkciju, oligohidramniju, aizkavētu galvaskausa pārkaulošanos) un noenatālo toksicitāti (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkalēmiju) (skatīt apakšpunktu 5.3).

Ja AIIRA lietoti otrā grūtniecības trimestra laikā, nepieciešama augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas pārbaude. Zīdaiņiem, kuru mātes lietojušas AIIRA, rūpīgi jānovēro vai neattīstās hipotensija (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Zīdīšana

Atacand lietošana zīdīšanas laikā nav ieteicama, jo nav pietiekamu datu. Ieteicama alternatīva antihipertensīvā terapija ar noteiktu drošības profilu, sevišķi, ja tiek zīdīti jaundzimušie vai priekšlaicīgi dzimušie zīdaiņi.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Atacand iedarbība uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus nav pētīta. Vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka terapijas laikā var rasties reibonis vai nogurums.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Hipertensijas ārstēšana

Kontrolētos klīniskos pētījumos blakusparādības bija viegli izteiktas un īslaicīgas. Blakusparādību kopējais biežums nebija saistīts ar devu vai pacienta vecumu. Terapijas pārtraukšanas gadījumu skaits blakusparādību dēļ kandesartāna cileksetilam (3,1%) un placebo (3,2%) bija vienāds.

Kopējā klīnisko pētījumu analīzē tika novērotas sekojošas blakusparādības ar kandesartāna cileksetilu saskaņā ar blakusparādību sastopamības biežumu vismaz par 1% vairāk, lietojot kandesartāna cileksetilu nekā lietojot placebo. Visbiežāk ziņotie blakus efekti bija galvas reiboņi/vertigo, galvassāpes un elpceļu infekcijas.

Tabulā apkopotas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības.

Blakusparādību biežums, kas tiek norādīts 4.8 apakšpunkta tabulās, tiek klasificēts sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$) bieži ($\geq 1/100 < 1/10$), retāk ($\geq 1/1000, < 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	Bieži	Elpošanas ceļu infekcija
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Ļoti reti	Leikopēnija, neitropēnija un agranulocitoze

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Ļoti reti	Hiperkaliēmija, hiponatriēmija
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Ļoti reti	Reibonis/ vertigo, galvassāpes
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Ļoti reti	Klepus
<i>Kuņģa- zarnu trakta traucējumi</i>	Ļoti reti	Slikta dūša
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	Ļoti reti	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, izmainīta aknu darbība vai hepatīts
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Ļoti reti	Angioneirotiskā tūska, izsitumi, nātrene, nieze
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Ļoti reti	Sāpes mugurā, artralģija, mialģija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	Ļoti reti	Nieru bojājums, ieskaitot nieru mazspēju jutīgiem pacientiem (skat. apakšpunktu 4.4).

Izmeklējumi:

Parasti klīniski nozīmīgas ietekmes uz ikdienas laboratorisko izmeklējumu rezultātiem Atacand lietošanas laikā nebija. Kā citiem renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas inhibitoriem ir novērota neliela hemoglobīna samazināšanās. Pacientiem, kuri lieto Atacand, nav nepieciešama laboratorisko izmaiņu ikdienas novērošana. Tomēr pacientiem ar pavājinātu nieru darbību ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā.

Sirds mazspējas ārstēšana

Atacand blakusparādību raksturojums sirds mazspējas pacientiem bija saskaņā ar medikamenta farmakoloģiju un pacientu veselības stāvokli. CHARM klīniskajā pētījumā salīdzinot Atacand devās līdz 32 mg (n=3.803) ar placebo (n=3.796), blakusparādību dēļ ārstēšanu pārtrauca 21,0% pacientu kandesartāna cileksetila grupā un 16,1% placebo grupā. Visbiežāk novērotās blakusparādības bija hiperkaliēmija, hipotensija un nieru nepietiekamība.

Šīs blakusparādības bija biežāk sastopamas pacientiem vecākiem par 70 gadiem, diabēta slimniekiem vai pacientiem, kas saņēma citu zāļu, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, sevišķi AKE inhibitorus un/vai spironolaktonu.

Tabulā apkopotas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Ļoti reti	Leikopēnija, neitropēnija un agranulocitoze
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Bieži	Hiperkaliēmija
	Ļoti reti	Hiponatriēmija
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Ļoti reti	Reibonis, galvassāpes
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Bieži	Hipotensija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Ļoti reti	Klepus
<i>Kuņģa- zarnu trakta traucējumi</i>	Ļoti reti	Slikta dūša

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežums	Nevēlamā blakusparādība
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, izmainīta aknu darbība vai hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti reti	Angioneirotiskā tūska, izsitumi, nātrene, nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti reti	Sāpes mugurā, artralģija, mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru bojājums, ieskaitot nieru mazspēju jutīgiem pacientiem (skat. apakšpunktu 4.4).

Izmeklējumi:

Biežākās blakusparādības pacientiem ar sirds mazspēju pēc Atacand lietošanas ir hiperkaliēmija un nieru nepietiekamība. Ieteicama periodiska kreatinīna un kālija līmeņa kontrole serumā (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana***Simptomi***

Ņemot vērā farmakoloģiskos apsvērumus, galvenā pārdozēšanas izpausme varētu būt simptomātiska hipotensija un reibonis. Atsevišķos pārdozēšanas gadījumos (ieņemot līdz 672 mg kandesartāna cileksetila) pacienti atveseļojās bez sarežģījumiem.

Terapija

Ja rodas simptomātiska hipotensija, jāsāk simptomātiska terapija un jākontrolē dzīvībai svarīgās funkcijas. Pacients jānogulda uz muguras, paceļot kājas. Ja ar to nepietiek, plazmas tilpums jāpalielina ar infūziju, piemēram, ievadot izotonisku nātrija hlorīda šķīdumu. Ja nepieciešams, var lietot arī simpatomimētiskos līdzekļus.

Kandesartānu nevar izvadīt ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa:

Angiotensīna II receptoru antagonists (kandesartāns); ATĶ kods: C09CA06.

Angiotensīns II ir renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas primāri vazoaktīvs hormons, kam ir būtiska nozīme hipertensijas, sirds mazspējas un citu sirds-asinsvadu sistēmas traucējumu patofizioloģijā. Tam ir arī svarīga loma mērķorgāna hipertrofijas un bojājuma patoģenēzē. Galveno angiotensīna II fizioloģisko iedarbību, piemēram, vazokonstrikciju, aldosterona stimulāciju, sāls un ūdens homeostāzes regulāciju un šūnu augšanas veicināšanu, nosaka 1. tipa (AT₁) receptori.

Kandesartāna cileksetils ir priekšzāles iekšķīgai lietošanai. Uzsūcoties kuņģa zarnu traktā pēc estera hidrolizēšanās, tas strauji pārvēršas par aktīvu vielu - kandesartānu. Kandesartāns ir AIIIRA, kas darbojas selektīvi pret AT₁ receptoriem, cieši saistoties un lēni disociējot no receptora. Tam nav agonista iedarbības.

Kandesartāns neinhibē AKE, kas pārvērš angiotensīnu I angiotensīnā II un noārda bradikinīnu. Tas neietekmē AKE un neveicina bradikinīna vai P vielas veidošanos. Kontrolētos klīniskos pētījumos, salīdzinot kandesartānu un AKE inhibitorus, pacientiem, kuri lietoja kandesartāna cileksetilu, klepus biežums bija mazāks. Kandesartāns nesaistās un nebloķē citu hormonu receptorus vai jonu kanālus,

kas ir nozīmīgi kardiovaskulārā regulācijā. Angiotensīna II (AT₁) receptoru antagonisms izraisa ar devu saistītu renīna, angiotensīna I un angiotensīna II līmeņa paaugstināšanos un aldosterona koncentrācijas pazemināšanos plazmā.

Hipertensija

Hipertensijas gadījumā kandesartāns rada devas atkarīgu, ilgstošu asinsspiediena samazināšanos. Antihipertensīvā darbība saistīta ar vispārējas perifēriskās pretestības mazināšanu bez reflektoriskas sirds darbības paaugstināšanās. Nav datu par nopietnu vai pārmērīgu hipotensiju pēc pirmās devas lietošanas vai “atcelšanas fenomenu” pēc terapijas pārtraukšanas.

Pēc vienas kandesartāna cileksetila devas lietošanas antihipertensīvā darbība parasti sākas 2 stundu laikā. Turpinot ārstēšanu, maksimālā asinsspiediena pazemināšanās, lietojot jebkuru devu, parasti tiek sasniegta 4 nedēļu laikā un saglabājas ilgstošas ārstēšanas laikā. Meta analīzē secināts, ka vidējais papildus efekts, devu palielinot no 16 mg uz 32 mg vienreiz dienā, bija neliels. Ņemot vērā individuālas atšķirības, daži pacienti var sagaidīt lielāku efektu. Kandesartāna cileksetila lietošana reizi dienā nodrošina efektīvu un vienmērīgu asinsspiediena samazināšanos 24 stundas ar nelielu atšķirību starp maksimālo un minimālo efektu lietošanas starplaikā. Kandesartāna un losartāna antihipertensīvo efektu un panesamību salīdzināja divos randomizētos, dubultaklos pētījumos kopā 1268 pacientiem ar vieglu un mērenu hipertensiju. Minimālais spiediena samazinājums (sistoliskais/diastoliskais) ar kandesartāna cileksetilu 32 mg vienreiz dienā bija 13.1/10.5 mmHg un 10.0/8.7 mmHg ar losartānu 100 mg vienreiz dienā (starpība asinsspiediena samazināšanā 3.1/1.8 mmHg, $p < 0.0001/p < 0.0001$).

Ja kandesartāna cileksetilu lieto kombinācijā ar hidrohlortiazīdu, asinsspiediena pazemināšanās ir izteiktāka. Kandesartāna cileksetila lietošanai vienlaicīgi ar hidrohlortiazīdu vai amlodipīnu ir laba panesamība.

Medikamentiem, kas bloķē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, ir mazāk izteikta antihipertensīvā iedarbība uz melnās rases pacientiem (parasti zema renīna populācija) nekā uz baltās rases pacientiem. Tas attiecas arī uz kandesartāna iedarbību. Atklātā klīniskās pieredzes pētījumā, ārstējot ar kandesartānu 5156 pacientus ar diastolisku hipertensiju, asinsspiediena samazināšanās melnās rases pacientiem bija ievērojami mazāka nekā baltās rases pacientiem (14.4/10.3 mmHg pret 19.0/12.7 mmHg, $p < 0.0001/p < 0.0001$).

Kandesartāna cileksetils pastiprina nieru asinsriti un neietekmē vai nepalielina glomerulārās filtrācijas ātrumu, bet samazina nieru asinsvadu pretestību un filtrācijas frakciju. 3 mēnešus ilgā klīniskā pētījumā ar pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu un mikroalbuminūriju antihipertensīvā terapija ar kandesartāna cileksetilu samazināja albumīna izdali urīnā (albumīna/kreatinīna indeksu vidēji par 30%, 95% drošības intervāls 15-42%). Nav pieejami dati par kandesartāna cileksetila ietekmi uz diabēta nefropātijas progresēšanu.

Kandesartāna cileksetila 8-16 mg (vidējā deva 12 mg) lietošanas reizi dienā ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību tika izvērtēta randomizētā pētījuma laikā ar 4937 gados vecākiem pacientiem (vecums 70-89 gadi, 21% bija 80 gadus veci un vecāki), kuriem bija viegla līdz mērena hipertensija, novērojot vidēji 3.7 gadu laikā (Pētījums par izziņu un prognozi gados vecākiem cilvēkiem). Pacienti saņēma kandesartāna cileksetilu vai placebo ar citu antihipertensīvu terapiju pēc vajadzības. Kandesartāna grupā asinsspiediens samazinājās no 166/90 uz 145/80 mmHg un kontroles grupā no 167/90 uz 149/82. Nebija statistiski nozīmīgu atšķirību primārajā mērķa iznākumā, galvenajos kardiovaskulārajos rezultātos (kardiovaskulārā nāve, insults bez letāla iznākuma, miokarda infarkts bez letāla iznākuma). Kandesartāna grupā bija 26,7 gadījumi uz 1000 pacientiem gadā, savukārt kontroles grupā 30 gadījumi uz 1000 pacientiem gadā (relatīvais risks 0.89, 95% CI 0.75 līdz 1.06, $p = 0.19$).

Sirds mazspēja

Terapija ar kandesartāna cileksetilu mazina mirstību un hospitalizāciju pacientiem ar hronisku sirds mazspēju un uzlabo simptomus pacientiem ar kreisā kambara sistolisko disfunkciju, kā tas norādīts programmā “Kandesartāna lietošana sirds mazspējas gadījumā- mirstības un saslimstības mazināšanās vērtējums” (CHARM).

Šī placebo kontrolētā, dubultklā pētījuma programma hroniskas sirds mazspējas (HSM) pacientiem ar II–IV klases (pēc NYHA klasifikācijas) sastāvēja no trim atsevišķiem pētījumiem: CHARM-Alternative (n=2028) pacientiem ar $KKIF \leq 40\%$, kuri netika ārstēti ar AKE inhibitoru nepanesamības dēļ, CHARM-Added (n=2548) pacientiem ar $KKIF \leq 40\%$, kuri tika ārstēti ar AKE inhibitoru, un CHARM-Preserved (n=3023) pacientiem ar $KKIF > 40\%$. Pacienti ar optimālu sākotnēju terapiju tika nejaušināti izvēlēti lietot placebo vai kandesartāna cileksetilu (titrējot devas no 4 mg vai 8 mg reizi dienā līdz 32 mg reizi dienā vai augstākai panesamai devai, vidējā lietotā deva bija 24 mg) un turpināja terapiju vidēji 37,7 mēnešus. Pēc 6 terapijas mēnešiem 63% pacientu, kuri joprojām lietoja kandesartāna cileksetilu (89%), saņēma mērķa devu 32 mg.

Pētījumā CHARM-Alternative saliktais vērtētais raksturlielums attiecībā uz mirstību no sirds – asinsvadu sistēmas patoloģijām vai pirmo hospitalizāciju sakarā ar HSM kandesartāna grupā bija ievērojami labāks nekā placebo grupā (HR (RA)=0.77, 95 % CI 0.67–0.89, $p < 0.001$). Tas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 23 %. Lai nepieļautu kāda pacienta nāvi no sirds – asinsvadu sistēmas patoloģijām vai hospitalizāciju sirds mazspējas ārstēšanai, 14 pacienti bija jāārstē visu pētījuma laiku. Lietojot kandesartānu, ievērojami uzlabojās arī saliktais vērtētais raksturlielums attiecībā uz jebkāda iemesla izraisītu nāvi vai pirmo hospitalizāciju sakarā ar HSM (HR = 0.80, 95 % CI 0.70–0.92, $p = 0.001$). Šo salikto vērtēto raksturlielumu gan mirstības, gan saslimstības (hospitalizācijas sakarā ar HSM) komponenti bija attiecināmi uz kandesartāna labvēlīgo iedarbību. Kandesartāna cileksetila terapijas rezultātā uzlabojās funkcionālais stāvoklis pēc NYHA klasifikācijas ($p=0.008$).

Pētījumā CHARM- Added saliktais vērtētais raksturlielums attiecībā uz mirstību no sirds–asinsvadu sistēmas patoloģijām vai pirmo hospitalizāciju sakarā ar HSM kandesartāna grupā bija ievērojami labāki nekā placebo grupā (HR=0.85, 95 % CI 0.75–0.96, $p=0.011$). Tas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 15 %. Kandesartāna grupā 37.9% pacientiem (95% CI: 35.2–40.6) un 42.3% pacientiem placebo grupā (95% CI: 39.6–45.1) šī vērtētā raksturlieluma absolūtā starpība bija 4.4% (95% CI: 8.2–0.6). 23 pacienti bija jāārstē visu pētījuma laiku, lai novērstu viena pacienta nāvi sirds–asinsvadu sistēmas patoloģiju gadījumā vai hospitalizāciju sirds mazspējas ārstēšanai. Lietojot kandesartānu, ievērojami uzlabojās arī saliktais vērtētais raksturlielums attiecībā uz jebkāda iemesla izraisītu nāvi vai pirmo hospitalizāciju sakarā ar HSM (HR = 0.87, 95 % CI 0.78–0.98, $p=0.021$). 42.2% pacientiem kandesartāna grupā (95% CI: 39.5–45.0) un 46.1% pacientiem placebo grupā (95% CI: 43.4–48.9) šī vērtētā raksturlieluma absolūtā starpība bija 3.9% (95% CI: 7.8–0.1). Šo abu salikto vērtēto raksturlielumu gan mirstības, gan saslimstības komponenti bija attiecināmi uz kandesartāna labvēlīgo iedarbību. Kandesartāna cileksetila terapijas rezultātā uzlabojās funkcionālais stāvoklis pēc NYHA klasifikācijas ($p=0.020$).

Pētījumā CHARM- Preserved statistiski nozīmīgs vērtēto raksturlielumu attiecībā uz mirstību no sirds –asinsvadu sistēmas patoloģijām vai pirmo hospitalizāciju sakarā ar SSM uzlabojums netika sasniegts (HR=0.89, 95 % CI 0.77–1.03, $p=0.118$).

Jebkāda iemesla izraisītus nāves gadījumus katrā no 3 CHARM pētījumiem analizējot atsevišķi, to biežums nebija statistiski nozīmīgs. Tomēr jebkāda iemesla izraisītus nāves gadījumu biežums tika vērtēts apvienotajās pētījumu CHARM-Alternative un CHARM-Added (HR=0.88, 95 % CI 0.79–0.98, $p=0.018$) un visu 3 pētījumu populācijās (HR = 0.91, 95% CI 0.83–1.00, $p=0.055$).

Kandesartāna labvēlīgā ietekme nemainījās atkarībā no vecuma, dzimuma un vienlaikus lietotām zālēm. Kandesartāns bija efektīvs arī pacientiem, kuri lietoja vienlaikus gan beta blokatorus, gan AKE

inhibitorus, un terapijas guvums radās neatkarīgi no tā, vai pacienti lietoja AKE inhibitorus mērķa devā, kas ieteikta terapijas vadlīnijās.

Pacientiem ar hronisku sirds mazspēju (HSM) un kreisā kambara sistolisko disfunkciju (kreisā kambara izviedes frakcija, $KKIF \leq 40\%$), kandesartāns mazina sistēmisko asinsvadu pretestību un spiedienu plaušu kapilārā tīklā, palielina renīna aktivitāti un angiotensīna II koncentrāciju plazmā un samazina aldosterona koncentrāciju.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izplatība

Pēc iekšķīgas lietošanas kandesartāna cileksetils tiek pārvērsts par aktīvu vielu - kandesartānu. Kandesartāna vidējā absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc perorālā kandesartāna cileksetila šķīduma lietošanas ir apmēram 40%. Tablešu zāļu formas relatīvā bioloģiskā pieejamība, salīdzinot ar tādu pašu perorālo šķīdumu, ir apmēram 34% ar ļoti nelielām svārstībām. Tādēļ aprēķinātā tabletes absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 14%. Vidējā maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) tiek sasniegta 3-4h pēc tabletes ieņemšanas. Kandesartāna koncentrācija serumā palielinās lineāri devas palielināšanai terapeitiskās devas robežās. Kandesartāna farmakokinētisko īpašību atšķirības dzimuma dēļ nav novērotas. Uzturs būtiski neietekmē kandesartāna laukumu zem seruma koncentrācijas un laika līknes (AUC).

Kandesartāns izteikti saistās ar plazmas olbaltumiem (vairāk kā 99%). Kandesartāna šķīstamais sadales tilpums ir 0,1 l/kg.

Kandesartāna biopieejamību uzturs neietekmē.

Metabolisms un eliminācija

Kandesartāns tiek izvadīts galvenokārt neizmainītā veidā ar urīnu un žulti un tikai neliels daudzums metabolizējas aknās (CYP2C9). Pieejamie mijiedarbības pētījumi liecina, ka nav ietekmes uz CYP2C9 un CYP3A4. Pamatojoties uz datiem, kas iegūti *in vitro*, mijiedarbība *in vivo* varētu būt ar zālēm, kuru metabolisms atkarīgs no citohroma P450 izoenzīmu CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 or CYP3A4 darbības. Kandesartāna terminālais pusperiods ir aptuveni 9 h. Pēc vairākkārtējas lietošanas zāļu uzkrāšanās nenotiek.

Kandesartāna kopējais plazmas klīrenss ir aptuveni 0,37 ml/min/kg, nieru klīrenss-aptuveni 0,19 ml/min/kg. Kandesartāna eliminācija caur nierēm notiek glomerulārās filtrācijas un aktīvas tubulārās sekrēcijas ceļā. Pēc radioaktīvi iezīmēta ^{14}C -kandesartāna cileksetila perorālas lietošanas apmēram 26% no devas izdalījās ar urīnu kandesartāna veidā un 7% neaktīva metabolīta veidā, bet 56% no devas kandesartāna veidā un 10% neaktīva metabolīta veidā tika konstatēti izkārnījumos.

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Gados vecākiem pacientiem (pēc 65 gadu vecuma), salīdzinot ar jauniem cilvēkiem, ir palielināts gan kandesartāna C_{max} , gan AUC attiecīgi par 50% un 80%. Tomēr asinsspiediena pazeminošā darbība, nozīmējot *Atacand* vienādās devās, neatšķirās jauniem un vecākiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.2).

Slimniekiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem kandesartāna C_{max} un AUC, lietojot atkārtoti, palielinājās attiecīgi par apmēram 50% un 70%, bet $t_{1/2}$ nemainījās, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Attiecīgās izmaiņas slimniekiem ar smagas pakāpes nieru funkciju traucējumiem bija apmēram par 50% un 110%. Pacientiem ar smagas pakāpes nieru funkciju traucējumiem kandesartāna terminālais $t_{1/2}$ bija apmēram divas reizes lielāks. Pacientiem, kuriem tiek

veikta hemodialīze, kandesartāna AUC ir līdzīga kā pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Divos pētījumos, abos iekļaujot pacientus ar vieglas vai vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem kandesartāna AUC palielinājās apmēram par 20% vienā pētījumā un par 80% otrā (skatīt apakšpunktu 4.2).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksiskumu. Pirmsklīniskos drošības pētījumos, lietojot augstas devas pelēm, žurkām, suņiem un pērtiķiem, kandesartāns ietekmēja nieres un eritrocītu raksturlielumus. Kandesartāns samazināja eritrocītu raksturlielumus (eritrocītu skaitu, hemoglobīnu, hematokrītu). Kandesartāns ietekmēja nieres (izraisot, piemēram, intersticiālu nefrītu, kanāliņu izplešanos, bazofiliskus kanāliņus; paaugstinot urīnvielas un kreatinīna koncentrāciju plazmā), kas varētu būt sekundāra ietekme hipotensīvas iedarbības izraisītas nieru perfūzijas pārmaiņu dēļ. Turklāt kandesartāns veicina jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/ hipertrofiju. Uzskata, ka šīs izmaiņas rodas kandesartāna farmakoloģiskās darbības rezultātā. Jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzija/ hipertrofija nav nozīmīga, lietojot kandesartānu cilvēkiem terapeitiskās devās.

Vēlīnā grūtniecības periodā ir novērota toksiska ietekme uz augli (skatīt apakšpunktu 4.6).

Mutaģenēzes pētījumu rezultāti (*in vivo* un *in vitro*) liecina, ka kandesartānam nav mutagēnas vai klastogēnas iedarbības klīniskajā praksē.

Nav datu par kanceroģenēzi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Karmelozes kalcija sāls
Hidroksipropilceluloze
Dzelzs oksīds, CI 77491 (E 172)
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Kukurūzas ciete
Makrogols

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH blisteros pa 7, 14, 15, 15x1 (pa vienai devai), 20, 28, 30, 30x1 (pa vienai devai), 50, 50x1 (pa vienai devai), 56, 98, 98x1 (pa vienai devai), 100 un 300 tabletēm.

ABPE pudeles pa 100 un 250 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB,
SE-151 85 Södertälje,
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

99-0118

99-0119

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

17.02.1999/ 09.03.2004/26.03.2009/20.03.2012

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2011.gada novembris.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Latvijas Zāļu aģentūras mājas lapā.