

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zenicamo 16 mg/ 5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 16 mg kandesartāna cileksetila (*candesartanum cilexetili*) un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) (*amlodipinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: laktozes monohidrāts.

Katra tablete satur 81,40 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Balta vai gaiši bēša, apaļa, divslāņu tablete ar gravējumu "16" vienā pusē un "5" otrā pusē.

Tabletes diametrs 8 mm ± 0,3 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zenicamo lieto kā aizvietojošu terapiju pieaugušiem pacientiem ar esenciālu hipertensiju, kuriem asinsspiediens jau tiek adekvāti kontrolēts ar amlodipīnu un kandesartānu, lietojot tos vienlaicīgi tādās pašās devās.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pacientiem jālieto stiprums, kas atbilst viņu iepriekšējai terapijai.

Parastajām devām ir pieejami dažādi šo zāļu stiprumi.

16 mg kandesartāna cileksetila un 5 mg amlodipīna devai atbilstoši lieto Zenicamo 16 mg/ 5 mg vienu tableti dienā.

Maksimālā kandesartāna cileksetila deva ir 32 mg dienā un maksimālā amlodipīna deva ir 10 mg dienā.

Gados vecāki pacienti (65 gadi un vecāki)

Deva ir jāpalielina piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devu rekomendācijas nav apstiprinātas. Zenicamo ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un pacientiem ar holestāzi (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss > 15 ml/min, skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Ieteicams kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Pediātriskā populācija

Zenicamo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tabletes var lietot neatkarīgi no ēšanas.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, dihidropiridīna atvasinājumiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga hipotensija.
- Šoks, tostarp kardiogēns šoks.
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas atveres stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi un/vai holestāze.
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) Zenicamo lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanāAmlodipīns

Amlodipīna drošums un efektivitāte hipertensīvās krīzes gadījumā nav pierādīta.

Sirds mazspēja

Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus ar sirds mazspēju. Ilgstošā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar smagu sirds mazspēju (III un IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas), plaušu tūskas sastopamības biežums bija lielāks amlodipīna grupā, nekā placebo grupā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kalcija kanālu blokatori, ieskaitot amlodipīnu, pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju jālieto piesardzīgi, jo tie var palielināt tālāku kardiovaskulāro notikumu rašanās risku un mirstību.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem amlodipīna eliminācijas pusperiods ir pagarināts un AUC vērtības ir augstākas; devu rekomendācijas nav apstiprinātas. Tādēļ amlodipīna lietošana jāuzsāk zemāko devu robežās, un jāievēro piesardzība gan uzsākot terapiju, gan palielinot devu. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt nepieciešama lēna devas titrēšana un rūpīga uzraudzība.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem deva jāpaaugstina uzmanīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru mazspēja

Amlodipīnu šiem pacientiem var lietot parastās devās. Amlodipīna koncentrācijas izmaiņas plazmā nav atkarīgas no nieru mazspējas pakāpes. Amlodipīns nav dializējams.

Kandesartāns*Nieru darbības traucējumi*

Līdzīgi kā lietojot citus renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas inhibitorus, jutīgiem pacientiem, lietojot kandesartānu, var novērot nieru darbības izmaiņas.

Lietojo kandesartānu pacientiem ar hipertensiju un nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Pacientiem ar ļoti smagas pakāpes nieru mazspēju vai nieru darbības traucējumiem terminālā stadijā ($Cl_{\text{kreatinīna}} < 15 \text{ ml/min}$) lietošanas pieredze ir ierobežota. Šiem pacientiem kandesartānu jātitrē uzmanīgi, rūpīgi kontrolējot asinsspiedienu. Novērtējot pacientus ar sirds mazspēju, periodiska jāizvērtē nieru darbība, īpaši gados vecākiem pacientiem - 75 gadus veciem vai vecākiem, un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Kandesartāna devas titrēšanas laikā ieteicams kontrolēt kreatinīna un kālija līmeni serumā. Sirds mazspējas klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar kreatinīnu serumā $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru darbības (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, bieži un rūpīgi kontrolējot nieru darbību, elektrolītu līmeni asinīs un asinsspiedienu.

AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Hemodialīze

Hemodialīzes laikā asinsspiediens var būt īpaši jutīgs pret AT_1 -receptoru blokādi sakarā ar samazināto plazmas tilpumu un renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivāciju. Tāpēc hemodialīzes pacientiem kandesartāna deva jātitrē uzmanīgi, rūpīgi kontrolējot asinsspiedienu.

Nieru artēriju stenoze

Zāles, kuras ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, tostarp angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIA), var paaugstināt urīnvielas līmeni asinīs un kreatinīna līmeni serumā pacientiem ar abpusēju nieru artērijas stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi.

Nieru transplantācija

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par kandesartāna lietošanu pacientiem, kuriem veikta nieru transplantācija.

Hipotensija

Sirds mazspējas pacientiem kandesartāna terapijas laikā var rasties hipotensija. Tā var rasties arī hipertensijas pacientiem ar intravaskulārā šķidruma tilpuma samazināšanos, piemēram, tiem, kuri saņem lielas diurētisko līdzekļu devas. Uzsākot terapiju, jāievēro piesardzība un jācenšas novērst hipovolēmiju.

Anestēzija un ķirurģiskas operācijas

Anestēzijas un ķirurģiskas operācijas laikā pacientiem, kuri lieto angiotensīna II antagonistus, var rasties hipotensija renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas blokādes rezultātā. Ļoti reti hipotensija var būt tik smaga, ka ir nepieciešama intravenoza šķidrumu un/vai vazopresoru ievadīšana.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze (obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija)

Līdzīgi kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša uzmanība jāievēro pacientiem, kuriem ir hemodinamiski nozīmīga aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs hiperaldosteronisms

Pacienti ar primāru hiperaldosteronismu parasti nereaģē uz antihipertensīviem līdzekļiem, kuri iedarbojas, inhibējot renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu. Tāpēc šiem pacientiem kandesartāna lietošana nav ieteicama.

Hiperkaliēmija

Kandesartāna lietošana vienlaicīgi ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kāliju saturošiem uztura bagātinātājiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem un citām zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni (piem., heparīnu, kotrimoksazolu, zināmu arī kā trimetoprimu/sulfametoksazolu), var paaugstināt kālija līmeni serumā hipertensijas pacientiem. Jākontrolē kālija līmenis.

Sirds mazspējas pacientiem, kuri lieto kandesartānu, var rasties hiperkaliēmija. Ieteicams periodiski kontrolēt kālija līmeni serumā. AKE inhibitora, kāliju aizturoša diurētiskā līdzekļa (piem., spironolaktona) un kandesartāna kombinācija nav ieteicama, un ir pieļaujama tikai pēc rūpīgas iespējamā ieguvuma un riska izvērtēšanas.

Vispārēji ieteikumi

Pacientiem, kuru asinsvadu tonuss un nieru darbība galvenokārt ir atkarīga no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagas pakāpes sastrēguma sirds mazspēju vai nieru slimību, tostarp nieru artēriju stenozi), vienlaicīga terapija ar zālēm, kas ietekmē šo sistēmu, ir saistīta ar akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju vai retos gadījumos akūtu nieru mazspēju. Nevar izslēgt līdzīgu efektu, lietojot AIIIRA. Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvus līdzekļus, pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku cerebrovaskulāru slimību pārmēru asinsspiediena pazemināšanās rezultātā var rasties miokarda infarkts vai insults.

Kandesartāna antihipertensīvo efektu var pastiprināt citas zāles ar asinsspiedienu pazeminošām īpašībām, neatkarīgi vai tās parakstītas asinsspiediena pazemināšanai vai citām indikācijām.

Grūtniecība

AIIIRA terapiju nedrīkst uzsākt grūtniecības laikā. Pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija ir jāmaina uz alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma profilu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIIRA terapija netiek uzskatīta par būtiski nozīmīgu. Konstatējot grūtniecību, AIIIRA terapija nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsaņem alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Brīdinājumi par palīgvielām

Šīs zāles satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība, kas saistīta ar amlodipīna lietošanu

Citu zāļu ietekme uz amlodipīnu

CYP3A4 inhibitori

Vienlaicīga amlodipīna un spēcīgu vai mērenu CYP3A4 inhibitoru (proteāzes inhibitori, azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, makrolīdi, tādi kā eritromicīns un klaritromicīns, verapamils vai diltiazēms) var izraisīt nozīmīgu amlodipīna iedarbības pastiprināšanos, kā rezultātā paaugstinās hipotensijas rašanās risks. Klīniskajā izpaušmē šīs FK izmaiņas var būt izteiktākas gados vecākiem pacientiem, tādēļ ieteicama pacientu rūpīga klīniskā novērošana un nepieciešama devas pielāgošana.

CYP3A4 induktori

Lietojot vienlaicīgi ar zināmiem CYP3A4 induktoriem, amlodipīna koncentrācija plazmā var būt atšķirīga. Tādēļ ir jākontrolē asinsspiediens un jāapsver devas pielāgošana gan vienlaicīgas zāļu lietošanas laikā, gan pēc tās, it īpaši spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas gadījumā (piemēram, rifampicīns, asinszāle (*Hypericum perforatum*)).

Amlodipīna lietošana kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu nav ieteicama, jo dažiem pacientiem var palielināties zāļu biopieejamība, kā rezultātā var pastiprināties asinsspiedienu pazeminošais efekts.

Dantrolēns (infūzijās)

Dzīvniekiem novērota letāla sirds kambaru fibrilācija un kardiovaskulārais kolapss, kas saistīti ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un datrolēna intravenozas ievadīšanas. Hiperkaliēmijas riska dēļ tiek rekomendēts izvairīties no vienlaicīgas kalcija kanālu blokatoru, tādu kā amlodipīns, lietošanas pacientiem, kuri ir jutīgi pret ļaundabīgo hipertermiju un tās ārstēšanu.

Amlodipīna ietekme uz citām zālēm

Amlodipīna asinsspiedienu pazeminošā iedarbība pastiprina citu hipotensīvo zāļu asinsspiedienu pazeminošo efektu.

Klīniskos mijiedarbības pētījumos amlodipīns neietekmēja atorvastatīna, digoksīna vai varfarīna farmakokinētiku.

Takrolims

Takrolimu lietojot vienlaicīgi ar amlodipīnu, ir risks paaugstināties takrolima līmenim asinīs. Lai izvairītos no takrolima toksicitātes, lietojot amlodipīnu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar takrolimu, nepieciešama takrolima līmeņa asinīs kontrole un takrolima devas pielāgošana, ja nepieciešams.

Rapamicīna mērķa receptora (mTOR) inhibitori

mTOR inhibitori, piemēram, sirolims, temsirolims un everolims ir CYP3A substrāti. Amlodipīns ir vājš CYP3A inhibitors. Lietojot vienlaicīgi mTOR inhibitorus, amlodipīns var palielināt mTOR inhibitoru iedarbību.

Ciklosporīns

Nav veikti zāļu mijiedarbības pētījumi ar ciklosporīnu un amlodipīnu veseliem brīvprātīgajiem vai citās populācijās, izņemot pacientus ar transplantētu nieri, kuriem tika novērota mainīga ciklosporīna minimālās koncentrācijas paaugstināšanās (vidēji par 0% - 40%). Jāapsver ciklosporīna līmeņa kontrole pacientiem ar transplantētu nieri, kuri lieto amlodipīnu, un jāsamazina ciklosporīna deva, ja nepieciešams.

Simvastatīns

10 mg amlodipīna atkārtotu devu un 80 mg simvastatīna vienlaicīgas lietošanas rezultātā simvastatīna iedarbība palielinājās par 77%, salīdzinot ar simvastatīna lietošanu monoterapijas veidā. Pacientiem, kuri lieto amlodipīnu, simvastatīna deva jāierobežo līdz 20 mg dienā.

Mijiedarbības, kas saistītas ar kandesartāna lietošanuRenīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību, kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru darbība

(ieskaitot akūtu nieru mazspēju), risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietelmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Litijs

Lietojot vienlaicīgi litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus (AKE), ziņots par pārejošu paaugstinātu litija koncentrāciju serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība var rasties ar AIIRA. Kandesartāna lietošana kopā ar litiju nav ieteicama. Ja nepieciešams lietot šo kombināciju, ieteicams uzmanīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)

AIIRA lietojot vienlaicīgi ar NPL (piemēram, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g dienā) un neselektīviem NPL), var mazināties antihipertensīvā darbība. Tāpat kā ar AKE inhibitoriem vienlaicīga AIIRA un NPL lietošana var palielināt nieru darbības pasliktināšanās risku, tostarp iespējamu nieru mazspēju un kālija līmeņa paaugstināšanos serumā, it īpaši pacientiem ar jau pavājinātu nieru darbību. Tāpēc šī kombinācija lietojama piesardzīgi, īpaši gados vecākiem pacientiem. Pacientiem jānodrošina pietiekama hidratācija, un jāapsver nieru darbības kontrole, uzsākot vienlaicīgo terapiju, kā arī periodiski pēc tam.

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, kāliju saturoši uztura bagātinātāji, kāliju saturoši sāls aizstājēji un citas vielas, kas var paaugstināt kālija līmeni

Vienlaicīga lietošana ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kāliju saturošiem uztura bagātinātājiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm (piem., heparīnu) var paaugstināt kālija līmeni serumā. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aktīvās vielas, ar kurām veikti klīniskie farmakokinētiskie pētījumi, ir hidrohloriazīds, varfarīns, digoksīns, perorālie kontracepcijas līdzekļi (piem., etinilestradiols/levonorgestrels), glibenklamīds, nifedipīns un enalapils. Klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība ar šīm zālēm nav noteikta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Zenicamo nav ieteicams grūtniecības pirmajā trimestrī, jo dati nav pieejami un ne amlodipīna, ne kandesartāna drošuma profils nav pierādīts. Lietošana grūtniecības agrīnā periodā ir ieteicama tikai tad, ja nav drošākas alternatīvas un slimība rada lielāku risku mātei un auglim nekā ārstēšana. Zenicamo ir kontraindicēts grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī, jo satur kandesartānu.

Amlodipīns

Amlodipīna lietošanas drošums grūtniecības laikā cilvēkam nav pierādīts. Pētījumos ar dzīvniekiem reproduktīvā toksicitāte tika novērota, lietojot lielas devas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Kandesartāns

AIIRA lietošana nav ieteicama pirmajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AIIRA lietošana ir kontraindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par teratogenitātes risku, lietojot AKE inhibitorus pirmā grūtniecības trimestra laikā; nevar izslēgt nedaudz palielinātu risku. Lai gan kontrolētu epidemioloģisko datu par AIIRA risku nav, šai zāļu grupai risks varētu būt līdzīgs. Pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija ir jāmaina uz alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārāzītu drošuma profilu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA terapija netiek uzskatīta par būtiski nozīmīgu. Konstatējot grūtniecību, AIIRA terapija nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāskatās alternatīva terapija.

Ir zināms, ka AIIRA lietošana otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksicitāti cilvēkam (pavājinātu nieru funkciju, oligohidramniju, aizkavētu galvaskausa pārkaulošanos) un neonatālu toksicitāti (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja, sākot no otrā grūtniecības trimestra, paciente lietojusi AIIRA, ieteicama nieru darbības un galvaskausa ultraskaņas izmeklēšana. Uzmanīgi jāseko, vai zīdaiņiem, kuru mātes lietojušas AIIRA, nerodas hipotensija (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Amlodipīns izdalās mātes pienā. Aprēķināts, ka deva, ko zīdains saņem no mātes, ir starpkvartiļu diapazonā 3-7% un nepārsniedz 15%. Amlodipīna ietekme uz zīdaiņiem nav zināma. Nav pieejama informācija par kandesartāna lietošanu barošanas ar krūti laikā. Tāpēc Zenicamo nav ieteicams lietot un ieteicama alternatīva terapija ar labāk pierādītu drošuma profilu lietošanai barošanas ar krūti laikā, īpaši barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Fertilitāte

Amlodipīns

Ir saņemti ziņojumi par atgriezeniskām bioloģiskām izmaiņām spermatozoīdu galviņās dažiem pacientiem, kuri ārstējās ar kalcija kanālu blokatoriem. Nav pietiekamu klīnisko datu par amlodipīna potenciālo ietekmi uz fertilitāti. Vienā pētījumā ar žurkām tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz tēviņu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Kandesartāns

Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka kandesartāna cileksetilam nav nelabvēlīgas ietekmes un fertilitāti žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zenicamo mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacientiem, lietojot Zenicamo, rodas reibonis, galvassāpes, nogurums vai slikta dūša, reakcijas spēja var būt samazināta. Ieteicams ievērot piesardzību, it īpaši terapijas sākumā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības, kas ziņotas, lietojot atsevišķi kādu no komponentiem (amlodipīnu vai kandesartānu), var būt potenciālas Zenicamo blakusparādības.

Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar amlodipīna lietošanu

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības terapijas laikā bija miegainība, reibonis, galvassāpes, sirdsklauves, pietvīkums, sāpes vēderā, slikta dūša, potīšu pietūkums, tūska un nogurums.

Amlodipīna terapijas laikā novērotas un ziņotas zemāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ar šādu sastopamības biežumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$); nav zināmi (nevar novērtēt no pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
----------------------	---------	---------------------------

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Leikopēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Alerģiskas reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti reti	Hiperglikēmija
Psihiskie traucējumi	Retāk	Depresija, garastāvokļa izmaiņas (tostarp nemiers), bezmiegs
	Reti	Apjukums
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Miegainība, reibonis, galvassāpes (sevišķi ārstēšanas sākumā)
	Retāk	Tremors, garšas izmaiņas, sinkope, hipoestēzija, parestēzija
	Ļoti reti	Hipertonija, perifēra neiropātija
	Nav zināmi	Ekstrapiramidāli traucējumi
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi (tostarp diplopija)
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Tinnīts
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Sirdsklauves
	Retāk	Aritmija (tostarp bradikardija, ventrikulāra tahikardija un priekškambaru fibrilācija)
	Ļoti reti	Miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Pietvīkums
	Retāk	Hipotensija
	Ļoti reti	Vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Elpas trūkums
	Retāk	Klepus, rinīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Sāpes vēderā, slikta dūša, dispepsija, vēdera izejas traucējumi (tostarp caureja un aizcietējums)
	Retāk	Vemšana, sausums mutē
	Ļoti reti	Pankreatīts, gastrīts, smaganu hiperplāzija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Hepatīts, dzelte, paaugstināts aknu enzīmu līmenis*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Alopēcija, purpura, ādas krāsas izmaiņas, hiperhidroze, nieze, izsitumi, eksantēma, nātrene
	Ļoti reti	Angioedēma, daudzformu eritēma, eksofoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, Kvinkes tūska, fotosensibilizācija
	Nav zināmi	Toksiska epidermas nekrolīze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Potīšu pietūkums, muskuļu krampji
	Retāk	Artralģija, mialģija, sāpes mugurā
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Urīnēšanas traucējumi, niktūrija, bieža urinācija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Impotence, ginekomastija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Tūska
	Bieži	Nogurums, astēnija
	Retāk	Sāpes krūtīs, sāpes, savārgums
Izmeklējumi	Retāk	Svara palielināšanās, svara zudums

*Vairumā gadījumu saistīts ar holestāzi

Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar kandesartāna lietošanu

Hipertensijas ārstēšana

Kontrolētos klīniskos pētījumos novērotās blakusparādības bija vieglas un īslaicīgas. Blakusparādību kopējais biežums nebija saistīts ar devu vai pacienta vecumu. Terapijas pārtraukšanas biežums blakusparādību dēļ bija līdzīgs kandesartāna cileksetila grupā (3,1%) un placebo (3,2%) grupā.

Hipertensijas pacientu klīnisko pētījumu datu kopējā analizē kandesartāna cileksetila blakusparādības tika noteiktas, ja kandesartāna cileksetila grupā blakusparādību biežums bija vismaz par 1% lielāks nekā placebo grupā. Saskaņā ar šo nosacījumu visbiežāk ziņotās blakusparādības bija reibonis/*vertigo*, galvassāpes un elpceļu infekcijas.

Tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos un pēc zāļu reģistrācijas. Visās apakšpunkta 4.8 tabulās izmantoti šādi biežuma apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar novērtēt no pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Elpceļu infekcijas
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Leikopēnija, neitropēnija un agranulocitoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti reti	Hiperkaliēmija, hiponatriēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis/ <i>vertigo</i> , galvassāpes
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti reti	Slikta dūša
	Nav zināmi	Caureja
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības	Ļoti reti	Klepus
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, izmainīta aknu funkcija vai hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti reti	Angioedēma, izsitumi, nātrene, nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti reti	Muguras sāpes, artralģija, mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Nieru bojājums, tostarp nieru mazspēja jutīgiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Laboratoriskie izmeklējumi

Kopumā klīniski nozīmīga ietekme uz parastajiem laboratoriskajiem izmeklējumiem, lietojot kandesartāna cileksetilu, netika novērota. Attiecībā uz citiem renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas inhibitoriem, tika novērota neliela hemoglobīna pazemināšanās. Parasti pacientiem, kuri lieto kandesartāna cileksetilu, nav nepieciešama rutīnas laboratorisko rādītāju kontrole. Taču pacientiem ar nieru bojājumu ir ieteicama periodiska kālija un kreatinīna līmeņa kontrole serumā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Nav pieredzes par Zenicamo pārdozēšanu. Kandesartāna pārdozēšanas galvenie simptomi varētu būt izteikta hipotensija un reibonis. Amlodipīna pārdozēšanas rezultātā var rasties pārmēru perifēra vazodilatācija un iespējama reflektora tahikardija. Ir ziņots par izteiktu un iespējams ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz pat šokam ar letālu iznākumu.

Retos gadījumos ir ziņots par nekardiogēnu plaušu tūsku, kas ir amlodipīna pārdozēšanas sekas, kas var sākties vēlīni (24-48 stundas pēc zāļu lietošanas) un kuras dēļ var būt nepieciešama mākslīgā plaušu ventilācija. Veicinoši faktori var būt agrīni reanimācijas pasākumi (tai skaitā šķidruma pārslodze) asinsrites un sirds izsviedes uzturēšanai.

Individuālu kandesartāna pārdozēšanas gadījumu ziņojumos (līdz pat 672 mg kandesartāna cileksetila), pacientu atveseļošanās noritēja bez īpašiem notikumiem.

Rīcība

Ja pārdozēšana notikusi nesen, jāapsver vemšanas izraisīšana vai kuņģa skalošana. Aktivētās ogles lietošana veselīgiem brīvprātīgajiem nekavējoties vai divu stundu laikā pēc amlodipīna 10 mg lietošanas būtiski samazināja amlodipīna absorbciju. Zenicamo pārdozēšanas rezultātā klīniski nozīmīgas hipotensijas gadījumā nepieciešama aktīva kardiovaskulārās sistēmas funkcijas uzturēšana, tostarp bieža sirds un elpošanas funkcijas kontrole, ekstremitāšu pacelšana un uzmanības pievēršana cirkulējošā šķidruma tilpumam un urīna izdarei. Vazokonstriktīvi līdzekļi var būt lietderīgi asinsvadu tonusa atjaunošanai un asinsspiediena normalizēšanai, ja vien to lietošana nav kontrindicēta. Intravenoza kalcija glikonāta ievadīšana lietderīga kalcija kanālu blokatoru iedarbības nomākšanai.

Ne kandesartānu, ne amlodipīnu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošie līdzekļi, angiotensīna II receptoru blokatori (ARB) kombinācijas un kalcija kanālu blokatori
ATĶ kods: C09DB07

Zenicamo apvieno divus antihipertensīvus savienojumus ar papildinošu mehānismu, lai nodrošinātu asinsspiediena kontroli pacientiem ar esenciālu hipertensiju: amlodipīns pieder kalcija antagonistu grupai, un kandesartāns pieder angiotensīna II receptoru blokatoru zāļu grupai. Šo vielu kombinācijai ir papildinošs antihipertensīvs efekts, kas samazina asinsspiedienu vairāk nekā katrs no komponentiem atsevišķi.

Amlodipīns

Amlodipīns ir dihidropiridīna grupas kalcija jonu plūsmas inhibitors (lēno kanālu blokators jeb kalcija jonu antagonists) un tas inhibē kalcija jonu transmembrānu plūsmu sirds un asinsvadu sienīņu gludajās muskuļšūnās.

Amlodipīna antihipertensīvās darbības pamatā ir tā tiešā relaksējošā ietekme uz asinsvadu gludajiem muskuļiem. Precīzs mehānisms, kā amlodipīns novērš stenokardiju, nav pilnīgi skaidrs, bet zināms, ka amlodipīns samazina kopējo išēmisko bojājuma apjomu, pateicoties divējādi iedarbībai:

Amlodipīns paplašina perifērās arteriolas un tādējādi samazina kopējo perifēro pretestību (pēcslodzi), kas jāpārvar sirdij. Tā kā sirdsdarbības ātrums saglabājas stabils, šāda sirds atslodze samazina miokarda enerģijas patēriņu un nepieciešamību pēc skābekļa.

Jādomā, ka amlodipīna darbības mehānisms iespējams ietver arī galveno koronāro artēriju, kā arī koronāro arteriolu dilatāciju gan neskartajos, gan išēmiskajos sirds rajonos. Šīs dilatācijas rezultātā pacientiem ar koronāro artēriju spazmām (Princmetala jeb variāto stenokardiju) uzlabojas skābekļa piegāde miokardā.

Pacientiem ar hipertensiju reizi dienā lietota deva uz 24 stundām nodrošina klīniski būtisku asinsspiediena samazināšanos kā guļus, tā stāvus. Tā kā iedarbība sākas lēni, amlodipīna terapijai nav raksturīga akūta hipotensija.

Amlodipīna lietošana nav izraisījusi nekādus nelabvēlīgus metaboliskos efektus, ne arī lipīdu sastāva pārmaiņas plazmā, un to var lietot pacienti ar bronhiālo astmu, cukura diabētu un podagru.

Kandesartāns

Darbības mehānisms

Angiotensīns II ir galvenais renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas vazoaktīvais hormons, un tam ir nozīme hipertensijas, sirds mazspējas un citu kardiovaskulāru traucējumu patofizioloģijā. Tam ir arī nozīme mērķorgānu hipertrofijas un bojājuma patoģenēzē. Vissvarīgākā angiotensīna II fizioloģiskā iedarbība, piem., vazokonstrikcija, aldosterona stimulācija, sāls un ūdens homeostāzes regulāciju, un šūnu augšanas veicināšana, tiek nodrošināta ar 1.tipa receptoru (AT1) starpniecību.

Farmakodinamiskā iedarbība

Kandesartāna cileksetils ir priekšzāles, kas piemērotas iekšķīgai lietošanai. Uzsūcoties no kuņģa-zarnu trakta, kandesartāns ar estera hidrolīzes palīdzību ātri pārvēršas aktīvā vielā - kandesartānā.

Kandesartāns ir AIIIRA, kas selektīvi darbojas uz AT1 receptoriem, cieši saistoties un lēni disociējot no receptoriem. Tam nepiemīt agonista aktivitāte.

Kandesartāns nekavē AKE, kas pārvērš angiotensīnu I angiotensīnā II un noārda bradikinīnu. Nav ietekmes uz AKE un nav bradikinīna vai P vielas potencēšanas. Kontrolētos, klīniskos pētījumos, salīdzinot kandesartānu ar AKE inhibitoriem, klepus biežums pacientiem, kuri saņēma kandesartāna cileksetilu, bija mazāks. Kandesartāns nesaistās un nebloķē citus hormonu receptorus vai jonu kanālus, kam ir būtiska loma kardiovaskulārā regulācijā. Angiotensīna II (AT1) receptoru antagonisms izraisa devas atkarīgu plazmas renīna, angiotensīna I un angiotensīna II līmeņu pieaugumu, kā arī aldosterona koncentrācijas samazināšanos plazmā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Hipertensija

Hipertensijas gadījumā kandesartāns izraisa devas atkarīgu, ilgstošu arteriālā asinsspiediena samazināšanos. Antihipertensīvā darbība ir saistīta ar samazinātu sistēmisko perifēro rezistenci bez reflektora sirds ritma palielināšanās. Nav pierādījumu par smagu vai pārmērīgu pirmās devas hipotensiju vai rikošeta efektu pēc terapijas pārtraukšanas.

Pēc vienas kandesartāna cileksetila devas lietošanas, antihipertensīvā iedarbība parasti sākas 2 stundu laikā. Nepārtrauktas terapijas gadījumā, ar jebkuru devu asinsspiedienu pazeminošais efekts pārsvarā

tiek sasniegts četrās nedēļās un saglabājas ilgtermiņa terapijas laikā. Saskaņā ar metaanalīzi vidējā papildu iedarbība, devu palielinot no 16 mg līdz 32 mg vienu reizi dienā, ir maza. Ievērojot pacientu individuālās atšķirības, dažiem pacientiem sagaidāma iedarbība, kas pārsniedz vidējo. Kandesartāna cileksetila lietošana vienu reizi dienā, nodrošina efektīvu un vienmērīgu 24 stundu asinsspiediena samazinājumu, ar nelielu atšķirību starp maksimālo un minimālo iedarbību lietošanas intervālu laikā. Kandesartāna un losartāna antihipertensīvā iedarbība un panesamība tika salīdzināta divos randomizētos, dubultaklos pētījumos 1268 pacientiem ar vieglu līdz mērenu hipertensiju. Asinsspiediena (sistoliskā/ diastoliskā) samazinājums pirms nākamās devas lietošanas bija 13,1/10,5 mmHg, lietojot kandesartāna cileksetilu pa 32 mg vienu reizi dienā, un 10,0/8,7 mmHg, lietojot losartāna kāliju pa 100 mg vienu reizi dienā (asinsspiediena samazinājuma starpība 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Ja kandesartāna cileksetilu lieto kopā ar hidrohloriazīdu, asinsspiediena pazemināšanās ir izteiktāka. Palielinātu antihipertensīvo iedarbību novēro arī, lietojot kandesartāna cileksetilu kombinācijā ar amlodipīnu vai felodipīnu.

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu bloķējošo zāļu antihipertensīvā iedarbība melnādainiem pacientiem (parasti iedzīvotāju grupa ar zemu renīna līmeni) ir mazāk izteikta nekā pacientiem ar citu ādas krāsu. Tā tas ir arī kandesartāna gadījumā. Atklātā klīniskās pieredzes pētījumā, kurā piedalījās 5156 pacienti ar diastolisku hipertensiju, asinsspiediena pazemināšanās kandesartāna terapijas laikā melnādainiem pacientiem bija būtiski izteiktāka nekā pacientiem ar citu ādas krāsu (14,4/10,3 mmHg, salīdzinot ar 19,0/12,7 mmHg; $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartāns pastiprina asinsriti nierēs, un vai nu neietekmē, vai palielina glomerulārās filtrācijas ātrumu, vienlaikus samazinot nieru asinsvadu pretestību un filtrācijas frakciju. 3 mēnešus ilgā klīniskā pētījumā hipertensīviem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un mikroalbuminūriju antihipertensīva terapija ar kandesartāna cileksetilu mazināja albumīna ekskreciju urīnā (albumīna/kreatinīna attiecība, vidēji 30%, 95%; TI 15-42%). Pašlaik nav datu par kandesartāna ietekmi uz diabētiskas nefropātijas progresēšanu.

Lietojo 8 – 16 mg kandesartāna cileksetila (vidējā deva 12 mg) vienu reizi dienā, tā iedarbība uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību tika vērtēta vidēji vairāk nekā 3,7 gadus randomizētā klīniskā pētījumā ar 4 937 gadus vecākiem pacientiem (vecumā no 70 - 89 gadiem, 21% no tiem bija 80 gadus veci vai vecāki) ar vieglu vai vidēji smagu hipertensiju (*Study on COgnition and Prognosis in the Elderly*). Pacienti saņēma vai nu kandesartāna cileksetilu, vai placebo, kā arī, ja nepieciešams, citu papildus antihipertensīvu terapiju. Kandesartāna grupā asinsspiediens samazinājās no 166/90 līdz 145/80 mmHg, bet kontroles grupā – no 167/90 līdz 149/82 mmHg. Nebija statistiski būtisku atšķirību attiecībā uz pētījuma primāro galamērķi, smagiem kardiovaskulāriem notikumiem (kardiovaskulāro mirstību, insultu bez letāla iznākuma un miokarda infarktu bez letāla iznākuma). Kandesartāna grupā bija 26,7 notikumi uz 1000 pacientgadiem, bet kontroles grupā bija 30,0 notikumi uz 1000 pacientgadiem (relatīvais risks 0,89, 95% - TI 0,75 - 1,06, $p = 0,19$).

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās

īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Saistīta ar Zenicamo

Kandesartāna un amlodipīna vienlaicīga lietošana neizmaina to farmakokinētiskās īpašības, salīdzinot ar to lietošanu atsevišķi.

Uzsūkšanās un izkliede

Amlodipīns

Pēc terapeitisku devu perorālas lietošanas amlodipīns uzsūcas labi; maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6-12 stundas pēc lietošanas. Absolūtā biopieejamība ir 64%-80% robežās. Sadales tilpums ir apmēram 21 l/kg. *In vitro* pētījumos noskaidrots, ka apmēram 97,5% cirkulējošā amlodipīna ir saistīti ar plazmas proteīniem.

Uztura uzņemšana amlodipīna biopieejamību neietekmē.

Kandesartāns

Pēc perorālas lietošanas kandesartāna cileksetils pārvēršas aktīvā vielā - kandesartānā. Kandesartāna absolūtā biopieejamība pēc kandesartāna cileksetila perorālas šķīduma lietošanas ir aptuveni 40%. Tablešu zāļu formas relatīvā biopieejamība, salīdzinot ar tādu pašu perorāli lietojamo šķīdumu, ir aptuveni 34% ar ļoti nelielām svārstībām. Aprēķinātā absolūtā tablešu biopieejamība tādējādi ir 14%. Vidējā maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) tiek sasniegta 3 - 4 stundas pēc tabletes lietošanas. Kandesartāna koncentrācija serumā, devu palielinot terapeitisku devu intervālā, palielinās lineāri. Nav novērotas kandesartāna farmakokinētikas atšķirības atkarībā no dzimuma. Uzturs būtiski neietekmē kandesartāna laukumu zem seruma koncentrācijas un laika līknes (AUC). Kandesartāns izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām (vairāk nekā 99%). Kandesartāna šķīstamais izkļiedes tilpums ir 0,1 l/kg. Uztura uzņemšana kandesartāna biopieejamību neietekmē.

Biotransformācija/eliminācija

Amlodipīns

Terminālais plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram 35-50 stundas un tas saglabājas nemainīgs, lietojot vienu reizi dienā. Aknās amlodipīns intensīvi metabolizējas līdz neaktīviem metabolītiem. 10% zāļu neizmainītā veidā un 60% - metabolītu veidā izdalās ar urīnu.

Kandesartāns

Kandesartāns tiek izvadīts galvenokārt neizmainītā formā ar urīnu un žulti, un tikai neliela daļa vielas metabolizējas aknās (CYP2C9). Pieejamie mijiedarbības pētījumi liecina, ka nav ietekmes uz CYP2C9 un CYP3A4. Pamatojoties uz datiem, kas iegūti *in vitro*, mijiedarbība *in vivo* nav sagaidāma mijiedarbība ar zālēm, kuru metabolisms atkarīgs no citohroma P450 izoenzīmu CYP1A2,

CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vai CYP3A4 darbības. Kandesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 9 stundas. Pēc vairākām devām nav novērojama uzkrāšanās. Kopējais kandesartāna plazmas klīrenss ir aptuveni 0,37 ml/min/kg, bet renālais klīrenss - aptuveni 0,19 ml/min/kg. Kandesartāna ekskrecija caur nierēm notiek gan glomerulārās filtrācijas, gan aktīvās kanāliņu sekrēcijas ceļā. Pēc perorālas ar radioaktīvu 14-C iezīmēta kandesartāna cileksetila devas lietošanas, aptuveni 26% devas tiek izvadīti ar urīnu kandesartāna formā, bet 7% - neaktīva metabolīta formā, savukārt, aptuveni 56% devas izdalās ar fēcēm kandesartāna formā, 10% - neaktīva metabolīta formā.

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Aknu darbības traucējumi

Amlodipīns

Pieejami ļoti ierobežoti klīniskie dati par amlodipīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrenss, kas izraisa garāku eliminācijas pusperiodu un palielina AUC par aptuveni 40-60%.

Kandesartāns

Divos pētījumos, abos iekļaujot pacientus ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, kandesartāna vidējais AUC palielinājās apmēram par 20% vienā pētījumā un par 80 % otrā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Nav pieredzes ar pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Gados vecāki pacienti

Amlodipīns

Laiks, kādā amlodipīns sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā, gados vecākiem cilvēkiem un gados jauniem cilvēkiem ir vienāds. Gados vecākiem cilvēkiem amlodipīna klīrensam ir tendence samazināties, rezultātā pieaugot AUC un eliminācijas pusperiodam. AUC un eliminācijas pusperioda pieaugums sastrēguma sirds mazspējas pacientiem bija atbilstošs šīs grupas pacientu vecumam.

Kandesartāns

Gados vecākiem pacientiem (vecākiem par 65 gadiem) kandesartāna C_{max} un AUC palielinās par attiecīgi aptuveni 50% un 80%, salīdzinot ar gados jaunākiem cilvēkiem. Taču asinsspiediena atbildes reakcija un blakusparādību biežums bija līdzīgs jauniem un vecākiem pacientiem pēc vienādas kandesartāna devas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Amlodipīns

Izmaiņas amlodipīna plazmas koncentrācijā nekorelē ar nieru darbības traucējumu pakāpi. Amlodipīns nav dializējams.

Kandesartāns

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību, pēc atkārtotas dozēšanas kandesartāna C_{max} un AUC izmainījās par attiecīgi aptuveni 50% un 70%, bet $t_{1/2}$ nemainījās. Atbilstošās izmaiņas pacientiem ar smagu nieru bojājumu attiecīgi bija aptuveni 50% un 110%. Kandesartāna terminālais eliminācijas pusperiods pacientiem ar smagu nieru bojājumu bija aptuveni divas reizes lielāks. Kandesartāna AUC pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, bija līdzīgs kā pacientiem ar smagu nieru bojājumu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Amlodipīns

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktivitātes pētījumi žurkām un pelēm ir parādījuši aizkavētu dzemdību laiku, ilgstošas dzemdības un samazinātu mazuļu dzīvildzi, lietojot devas, kas ir apmēram 50 reizes lielākas par maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, rēķinot uz mg/kg.

Ietekme uz fertilitāti

Žurkām, kuras tika ārstētas ar amlodipīnu (tēviņi 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās) devā līdz 10 mg/kg/dienā (kas bija 8 reizes* vairāk par augstāko ieteicamo devu cilvēkiem 10 mg aprēķinot uz mg/m²), netika pierādīts nelabvēlīgs efekts uz auglību. Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņi tika ārstēti 30 dienas ar amlodipīna besilātu devā, kas salīdzināma ar cilvēka devu, pamatojoties uz mg/kg, tika konstatēta folikulu stimulējošā hormona un testosterona pazemināta koncentrācija plazmā, kā arī samazināts spermatozoīdu blīvums un nobriedušu spermatozīdu skaits Sertoli šūnās.

Kanceroģenēze, mutagēnēze

Žurkas un peles terapijā kopā ar barību divus gadus saņēma amlodipīnu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg/dienā, kanceroģenēzes esamība šajā pētījumā netika pierādīta. Augstākā deva (žurkām dubulti* un pelēm atbilstoši augstākai ieteicamai klīniskai devai 10 mg aprēķinot uz mg/m²) bija tuvu augstākai panesamai devai pelēm, bet ne žurkām.

Pētījumi par mutagēnēzi neuzrādīja zāļu efektu ne gēnu, ne hromosomu līmenī.

* Pamatojoties uz pacienta svaru 50 kg.

Kandesartāns

Vēlīnā grūtniecības periodā novēro fetotoksicitāti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Lietojot klīniski nozīmīgās devās, nav pierādījumu par sistēmisku patoloģiju vai mērķorgānu toksicitāti. Preklīniskajos drošuma pētījumos kandesartānam lielās devās bija ietekme uz peļu, žurku, suņu un mērkaķu nierēm un eritrocītu raksturlielumiem. Kandesartāns izraisīja eritrocītu raksturlielumu (eritrocītu skaita, hemoglobīna līmeņa, hematokrīta) samazināšanos. Kandesartāna izraisītā darbība uz nierēm (piem., intersticiāls nefrīts, kanāliņu dilatācija un tubulāra bazofīlija; palielināta urīnvielas un kreatinīna koncentrācija plazmā) varētu būt sekundāra ietekme uz hipotensīvo efektu, radot izmaiņas nieru perfūzijā. Turklāt kandesartāns ierosināja jukstaklomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju. Uzskatīja, ka šīs izmaiņas izraisa kandesartāna farmakoloģiskā darbība. Uzskata, ka, lietojot terapeitiskas kandesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaklomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nekādas nozīmes.

Nav pierādījumu par kancerogenitāti, lietojot kandesartānu.

Dati no *in vitro* un *in vivo* mutagenitātes izmeklējumiem liecina, ka klīniskas lietošanas apstākļos kandesartānam nav mutagēnas vai klastogēnas aktivitātes.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Mannīts
Kukurūzas ciete
Karmelozes kalcija sāls
Hidroksipropilceluloze
Makrogols 8000
Stearīnskābe
Magnija stearāts
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs PVH/PE/PVDH//Al blisteris
Iepakojuma lielumi: 14, 28, 30, 56, 84, 90 vai 98 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Dolní Měcholupy
Čehija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

19-0190

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 14. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

09/2022