

## ZĀĻU APRAKSTS

**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 cilexetili*).  
Katra 8 mg tablete satur 89,4 mg laktozes monohidrāta.  
Katra 16 mg tablete satur 80,7 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Tabletes

Atacand 8 mg 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.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA****4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Atacand lieto:

- Primāras hipertensijas ārstēšanai pieaugušajiem.
- Hipertensijas ārstēšanai 6–18 gadus veciem bērniem un pusaudžiem.
- Pieaugušu pacientu ar sirds mazspēju un kreisā kambara sistolisku disfunkciju (kreisā kambara izviedes frakcija  $\leq 40\%$ ) ārstēšanai, ja angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori nav panesami vai kā papildus terapija AKE inhibitoriem pacientiem ar simptomātisku sirds mazspēju, neskatoties uz optimālu ārstēšanu, kad minerālkortikoīdu receptoru antagonisti nav panesami (skatīt 4.2., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

**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 asinsspiedienu pazeminošā efekta.

Atacand var lietot kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Dažādām Atacand devām pievienojot hidrohlortiazīdu, tiek panākta papildus antihipertensīvā iedarbība.

*Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem nav nepieciešams pielāgot sākuma devu.

*Lietošana pacientiem ar intravaskulāro hipovolēmiju*

Sākuma deva 4 mg jāpiemēro pacientiem ar hipotensijas risku, piemēram, pacientiem ar iespējamu intravaskulāro hipovolēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

Sākuma deva pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieskaitot hemodialīzes pacientus, ir 4 mg.

Devu 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 4.4. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*

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 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

*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 5.1. apakšpunktu).

*Pediātriskā populācija**6–18 gadus veciem bērniem un pusaudžiem*

Ieteicamā sākumdeva ir 4 mg vienu reizi dienā.

- Pacientiem ar ķermeņa masu līdz 50 kg: pacientiem, kam asinsspiediena kontrole nav pietiekama, šo devu ir iespējams palielināt ne vairāk kā līdz 8 mg vienu reizi dienā.
- Pacientiem ar ķermeņa masu  $\geq 50$  kg: pacientiem, kam asinsspiediena kontrole nav pietiekama, šo devu iespējams palielināt līdz 8 mg vienu reizi dienā, un pēc tam, ja nepieciešams, līdz 16 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devu, kas lielākas par 32 mg, lietošana bērniem nav pētīta.

Maksimālā asinsspiedienu pazeminošā iedarbība tiek sasniegta četru nedēļu laikā.

Bērniem ar iespējamu intravaskulārā tilpuma deficītu (piemēram, pacientiem, kuri tiek ārstēti ar diurētiskajiem līdzekļiem, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem) Atacand lietošana jā sāk stingrā medicīniskā uzraudzībā, turklāt jāapsver nepieciešamība lietot sākumdevu, kas mazāka par iepriekšminēto parasto sākumdevu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atacand lietošana bērniem, kam glomerulārās filtrācijas ātrums mazāks par 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nav pētīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Lietošana pediātriskiem melnās rases pacientiem*

Salīdzinājumā ar citas ādas krāsas pacientiem melnās rases pacientu organismā kandesartāna asinsspiedienu pazeminošā iedarbība ir vājāka (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*1 - 6 gadus veci bērni*

- Lietošanas drošums un efektivitāte 1–6 gadus veciem bērniem nav noteikta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. apakšpunktā, tomēr ieteikumus par devām nevar sniegt.

- Bērniem līdz viena gada vecumam Atacand ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### 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, dubultojojot devu ar vismaz divu nedēļu intervālu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Novērtējot pacientus ar sirds mazspēju, vienmēr jāizvērtē nieru darbība, tostarp jāveic arī seruma kreatinīna un kālija kontrole.

Atacand var lietot kopā ar citu sirds mazspējas terapiju, ieskaitot ACE inhibitoriem, bēta-blokatoriem, diurētiskajiem līdzekļiem un uzpirkstītes preparātiem vai šo zāļu kombināciju. Atacand var lietot kopā ar ACE inhibitoru pacientiem ar simptomātisku sirds mazspēju, neskatoties uz optimālu standarta sirds mazspējas ārstēšanu, kad minerālkortikoīdu receptoru antagonisti nav panesami. ACE inhibitora, kāliju aizturoša diurētiskā līdzekļa un Atacand kombinācija nav ieteicama un vajadzētu apsvērt tikai pēc rūpīgas iespējamā riska un ieguvuma izvērtēšanas (skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

### *Īpašas pacientu grupas*

Nav nepieciešams pielāgot sākuma devu vecākiem pacientiem vai pacientiem ar intravaskulāro hipovolēmiju, nieru darbības traucējumiem, vai viegliem un vidējiem aknu darbības traucējumiem.

### Lietošana bērniem un pusaudžiem

Atacand lietošanas drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam 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 aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

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

Smagi aknu funkcijas traucējumi un /vai holestāze.

Bērniem līdz viena gada vecumam (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ( $GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) Atacand lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### *Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde*

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga ACE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE 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 un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

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

### *Nieru 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 jāititrē 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 μmol/l (> 3 mg/dl).

Pediātriskā populācija, ieskaitot pediātriskos pacientus, kuriem ir nieru darbības traucējumi  
Atacand lietošana bērniem, kam glomerulārās filtrācijas ātrums mazāks par 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Sirds mazspējas vienlaicīga terapija ar AKE inhibitoriem

Lietojot Atacand kombinācijā ar AKE inhibitoru, var palielināties nevēlamo blakusparādību, īpaši hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtas nieru mazspējas) risks. Nav ieteicama arī trīskāršā kombinācija ar AKE inhibitoru, minerālkortikoīdu receptoru antagonistu un kandasertānu. Šo kombināciju lietošanu drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

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

#### 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 jāititrē uzmanīgi, rūpīgi monitorējot asinsspiedienu.

#### Nieru artērijas stenoze

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

#### Nieru pārstādīšana

Pieejami ierobežoti klīniskie dati 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.

Bērniem ar iespējamu intravaskulārā tilpuma deficītu (piemēram, pacientiem, kuri tiek ārstēti ar diurētiskajiem līdzekļiem, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem) Atacand lietošana jāsamazina stingrā medicīniskā uzraudzībā, turklāt jāapsver nepieciešamība lietot mazāku sākumdevu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### 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 atveres un mitrālo vārstuļu stenoze (obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija)

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar hemodinamiski

nozīmīgu aortālas atveres 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, kotrimoksazolu, zināmu arī kā trimetoprimu/sulfametoksazolu), hipertensijas pacientiem var izraisīt kālija līmeņa palielināšanos serumā. Nepieciešamības gadījumā jāveic kālija līmeņa noteikšana.

Sirds mazspējas pacientiem var rasties hiperkaliēmija, lietojot Atacand. Ārstējot sirds mazspējas pacientus ar Atacand, ieteicama periodiska seruma kālija monitorēšana. ACE 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 asinsvadu tonuss un nieru darbība galvenokārt ir atkarīga no renīna-angiotensīna-aldosterona 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 drošuma profilu grūtniecības laikā. Ja iestājusies grūtniecība, AIIRA terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāizvēlas cita alternatīvā antihipertensīvā līdzekļa terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Pacientes, kam jau ir sākušās mēnešreizes, regulāri jākontrolē attiecībā uz grūtniecības iestāšanos. Jāsniedz atbilstoša informācija un/vai attiecīgi jārīkojas, lai grūtniecības laikā nepieļautu zāļu iedarbības iespējamību (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Vielas, kas pētītas klīniskos farmakokinētiskos pētījumos, ir hidrohloriazīds, varfarīns, digoksīns, perorālie pretapaugļošanās līdzekļi (piemēram, etinilestradiols/levonorgestrels), 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 4.4. apakšpunktu).

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.

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību, kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

#### Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai ar pieaugušajiem.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

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

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 drošuma 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 neonatālo toksicitāti (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

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 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

##### Barošana ar krūti

Atacand lietošana barošanas ar krūti laikā nav ieteicama, jo nav pietiekamu datu. Ieteicama alternatīva antihipertensīvā terapija ar noteiktu drošuma profilu, sevišķi, ja ar krūti tiek baroti 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 reiboni/vertigo, galvassāpes un elpceļu infekcijas.

Tabulā apkopotas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības.

Blakusparādību biežums, kas 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   |
| <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   |
|  | Nav zināms           | Caureja   |
| <i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>                   | Ļoti reti            | Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, patoloģiska aknu darbība vai hepatīts                 |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>                                   | Ļoti reti            | Angioedēma, izsitumi, nātrene, nieze  |
| <i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>                  | Ļoti reti            | Sāpes mugurā, artrālģija, mialģija  |
| <i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>                        | Ļoti reti            | Nieru bojājums, ieskaitot nieru mazspēju jutīgiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). |

##### 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.

##### Pediātriskā populācija

Kandesartāna cileksetila lietošanas drošums ir pārbaudīts ar 6–18 gadus veciem hipertensīviem bērniem un pusaudžiem (n = 255), kas piedalījās četras nedēļas ilgā klīniskās efektivitātes pētījumā un vienu gadu ilgā nemaskētā pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Gandrīz visās bērnu orgānu sistēmās nevēlamās blakusparādības tika novērotas “bieži” vai “retāk”. lai gan nevēlamo blakusparādību veids un smagums bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem (skatīt tabulu iepriekš), bērniem un pusaudžiem visas nevēlamās blakusparādības tika novērotas biežāk, īpaši:

- galvassāpes, reibonis un augšējo elpceļu infekcijas bērniem “ļoti bieži” (t. i.,  $\geq 1/10$ ) un pieaugušajiem “bieži” ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ );
- klepus bērniem “ļoti bieži” (t. i.,  $\geq 1/10$ ) un pieaugušajiem “ļoti reti” ( $< 1/10\ 000$ );
- izsitumi bērniem “bieži” (t. i.,  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ) un pieaugušajiem “ļoti reti” ( $< 1/10\ 000$ );
- hiperkaliēmija, hiponatriēmija un patoloģiska aknu darbība bērniem “retāk” ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ) un pieaugušajiem “ļoti reti” ( $< 1/10\ 000$ );
- sinusa aritmija, nazofaringīts un pireksija bērniem “bieži” (t. i.,  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ) un mutes un rīkles sāpes bērniem “ļoti bieži” (t. i.,  $\geq 1/10$ ), bet pieaugušajiem šādas nevēlamas blakusparādības nav aprakstītas. Tomēr šie traucējumi ir īslaicīgi un bērniībā plaši sastopami.

Kopējās kandesartāna cileksetila drošuma īpašības pediatrikiem un pieaugušiem pacientiem būtiski neatšķiras.

#### Sirds mazspējas ārstēšana

Atacand blakusparādību raksturojums pieaugušiem sirds mazspējas pacientiem bija saskaņā ar medikamenta farmakoloģiju un pacientu veselības stāvokli. CHARM klīniskajā pētījumā salīdzinot Atacand devās līdz 32 mg (n=3803) ar placebo (n=3796), 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 ACE 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   |
|  | Nav zināms           | Caureja   |
| <i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>                   | Ļoti reti            | Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, patoloģiska aknu darbība vai hepatīts |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>                                   | Ļoti reti            | Angioedēma, izsitumi, nātrene, nieze                                    |



| Orgānu sistēmu klasifikācija                          | Sastopamības biežums | Nevēlamā blakusparādība   |
|---|----------------------|---|
| <i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i> | Ļoti reti            | Sāpes mugurā, artralģija, mialģija  |
| <i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>       | Bieži                | Nieru bojājums, ieskaitot nieru mazspēju jutīgiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). |

#### *Izmeklējumi*

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

#### 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](http://www.zva.gov.lv)

## 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) pieaugušie 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.

#### Darbības mehānisms

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 (AT<sub>1</sub>) receptori.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Kandesartāna cileksetils ir priekšzāles iekšķīgai lietošanai. Uzsūcoties kuņģa zarnu traktā pēc estera hidrolizēšanās, tas strauji pārvēršas par aktīvu vielu - kandesartānu. Kandesartāns ir AIIRA, kas darbojas selektīvi pret AT<sub>1</sub> receptoriem, cieši saistoties un lēni disociējot no receptora. Tam nav agonista iedarbības.

Kandesartāns neinhibē AKE, kas angiotensīnu I pārvērš par angiotensīnu 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 (AT<sub>1</sub>) receptoru antagonisms izraisa ar devu saistītu renīna, angiotensīna I un angiotensīna II līmeņa paaugstināšanos un aldosterona koncentrācijas pazemināšanos plazmā.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

#### Hipertensija

Hipertensijas gadījumā kandesartāns rada devas atkarīgu, ilgstošu asinsspiediena samazināšanos. Antihipertensīvā darbība saistīta ar vispārējas perifēriskās pretestības mazināšanu bez reflektoriskas sirdsdarbības paātrināšanās. 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 analizē secināts, ka vidējais papildus efekts, devu palielinot no 16 mg uz 32 mg vienreiz dienā, bija neliels. Ņemot vērā individuālas atšķirības, dažiem pacientiem 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% drošuma 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 randomizēta 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,  $p=0,19$ ).

Divos lielos nejausinātos, 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).

#### Pediātriskā populācija – hipertensija

Kandesartāna asinsspiedienu pazeminošā iedarbība uz 1–6 gadus un 6–17 gadus veciem hipertensīviem bērniem tika vērtēta divos četrās nedēļas ilgos nejausinātos daudzcentru pētījumos par devu diapazonu.

Pētījumā ar 1–6 gadus veciem bērniem 93 pacienti, no kuriem 74% bija nieru slimība, tika nejausināti iedalīti, lai vienu reizi dienā saņemtu 0,05, 0,20 vai 0,40 mg/kg lielas kandesartāna cileksetila suspensijas devas. Primārai analīzei tika izmantota sistoliskā asinsspiediena (SAS) pārmaiņu līkne kā devas funkcija. Pēc visu triju kandesartāna cileksetila devu lietošanas sākotnējais SAS un diastoliskais asinsspiediens (DAS) pazeminājās par 6,0/5,2 līdz 12,0/11,1 mmHg. Tomēr ņemot vērā to, ka nebija placebo grupas, patiesā ietekme uz asinsspiediena pazemināšanās intensitāti joprojām nav noskaidrota, tādēļ šajā vecuma grupā ir grūti pārliecinoši novērtēt ieguvuma un riska attiecību.

Pētījumā ar 6–17 gadus veciem bērniem 240 pacientu tika nejausināti iedalīti vai nu placebo vai mazu, vidēju vai lielu kandesartāna cileksetila devu lietošanai (attiecībā 1: 2: 2: 2). Bērni, kam ķermeņa masa bija < 50 kg, vienu reizi dienā saņēma 2, 8 vai 16 mg kandesartāna cileksetila. Bērni, kam ķermeņa masa bija > 50 kg, vienu reizi dienā saņēma 4, 16 vai 32 mg kandesartāna cileksetila. Kopumā kandesartāna devas sākotnējo SiSAS pazemināja par 10,2 mmHg ( $p < 0,0001$ ), un SiDAS – par 6,6 mmHg ( $p = 0,0029$ ). Sākotnējais SiSAS un SiDAS pazeminājās arī placebo grupā – par attiecīgi 3,7 mmHg ( $p = 0,0074$ ) un 1,80 mmHg ( $p = 0,0992$ ). Lai gan bija izteikts placebo efekts, visas atsevišķās kandesartāna devas, kā arī visas devas kopumā bija ievērojami iedarbīgākas par placebo. Bērniem, kam ķermeņa masa bija mazāka vai lielāka par 50 kg, maksimālā atbildreakcija tika sasniegta, lietojot attiecīgi 8 mg un 16 mg lielas devas, un lielākas devas iedarbību nepastiprināja.

No iekļautajiem pacientiem 47% pacientu piederēja pie melnās rases, un 29% bija meitenes, bet vidējais vecums ( $\pm$  SN) bija  $12,9 \pm 2,6$  gadi. 6–17 gadus veco bērnu grupā melnās rases piederīgajiem bija mazāka nosliece uz asinsspiediena izmaiņām nekā citas ādas krāsas pacientiem.

#### 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.

Pacienti ar hronisku sirds mazspēju (HSM) un kreisā kambara sistolisko disfunkciju (kreisā kambara izsviedes 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 izkliede

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 3-4 h 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 šķietamais sadales tilpums ir 0,1 l/kg.

Kandesartāna biopieejamību uzturs neietekmē.

### Biotransformācija 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 vai 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  $^{14}\text{C}$ -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 4.2. apakšpunktu).

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%. Pacienti ar smagas pakāpes nieru funkciju traucējumiem kandesartāna terminālais  $t_{1/2}$  bija apmēram divas reizes lielāks. Pacienti, 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 4.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Kandesartāna farmakokinētiskās īpašības tika vērtētas divos vienreizēju devu FK pētījumos ar 1–6 un 6–17 gadus veciem hipertensīviem bērniem.

1–6 gadus veco bērnu grupā 10 bērnu, kam ķermeņa masa bija 10–25 kg, iekšķīgi lietojamas suspensijas formā saņēma vienu 0,2 mg/kg lielu devu.  $C_{max}$  un AUC korelācija ar vecumu vai ķermeņa masu netika novērota. Dati par klīrensu netika apkopoti, tādēļ šajā populācijā iespējamā korelācija starp klīrensu un ķermeņa masu vai vecumu nav zināma.

6–17 gadus veco bērnu grupā 22 pacienti saņēma vienu 16 mg tableti.  $C_{max}$  un AUC korelācija ar vecumu netika novērota. Tomēr šķiet, ka ir nozīmīga korelācija starp ķermeņa masu un  $C_{max}$  ( $p = 0,012$ ) un AUC ( $p = 0,011$ ). Dati par klīrensu netika apkopoti, tādēļ šajā populācijā iespējamā korelācija starp klīrensu un ķermeņa masu vai vecumu nav zināma.

Bērniem pēc sešu gadu vecuma iedarbības intensitāte bija līdzīga tai, kas pēc atbilstošas devas novērota pieaugušajiem.

Kandesartāna cileksetila farmakokinētika bērniem līdz viena gada vecumam nav pētīta.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksiskumu. Pirmsklīniskos drošuma pētījumos, lietojot augstas devas pelēm, žurkām, suņiem un pērtiķiem, kandesartāns ietekmēja nierēs un eritrocītu raksturlielumus. Kandesartāns samazināja eritrocītu raksturlielumus (eritrocītu skaitu, hemoglobīnu, hematokrītu). Kandesartāns ietekmēja nierēs (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.

Neklīniskajos pētījumos ar jaundzimušiem žurku mazuļiem un žurku jaunuļiem kandesartāns izraisīja ķermeņa masas un sirds masas samazināšanos. Tāpat kā ar pieaugušiem dzīvniekiem, tiek uzskatīts, ka šīs parādības izraisa kandesartāna farmakoloģiskā iedarbība. Lietojot vismazāko devu jeb 10 mg/kg, kandesartāna iedarbības intensitāte bija 12–78 reizes lielāka par to, kas novērota 0,2 mg/kg lielu kandesartāna cileksetila devu saņēmušiem 1–6 gadus veciem bērniem, un 7–54 reizes lielāka par to, kas novērota 16 mg lielu kandesartāna cileksetila devu saņēmušiem 6–17 gadus veciem bērniem. Tā kā šajos pētījumos nav atrasta robeždeva, kas neizraisa iedarbību, ar sirds masu saistīta drošuma robeža nav atrasta, un šīs parādības klīniskā nozīme nav zināma.

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

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

Nav datu par kancerogēnēzi.

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmai ir izšķiroša nozīme intrauterīnajā nieru attīstībā. Ir novērots, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas blokāde ļoti jaunām pelēm izraisa nieru attīstības anomālijas. Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu tieši ietekmējošu zāļu lietošana var izraisīt nieru

normālās attīstības pārmaiņas. Tādēļ Atacand nav atļauts dot bērniem līdz viena gada vecumam (skatīt 4.3. apakšpunktu).

## **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, 15,15 x 1 (pa vienai devai), 20, 28, 30,30 x 1 (pa vienai devai), 50, 50 x 1 (pa vienai devai), 56, 90, 98, 98 x 1 (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 citi norādījumi par rīkošanos**

Nav īpašu prasību

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH,  
Ziegelhof 24,  
17489 Greifswald,  
Vācija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

99-0118  
99-0119

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1999. gada 17. februāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 26. marts

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

**01/2023**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Latvijas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.