

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zenicamo, 8 mg/5 mg tabletid  
Zenicamo, 16 mg/10 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Zenicamo 8 mg/5 mg: üks tablett sisaldab 8 mg kandesartaantsileksetiili ja 5 mg amlodipiini (besilaadina)  
Zenicamo 16 mg/10 mg: üks tablett sisaldab 16 mg kandesartaantsileksetiili ja 10 mg amlodipiini (besilaadina)

INN. *Candesartanum, amlodipinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: laktoosmonohüdraat ja naatrium.

Zenicamo 8 mg/5 mg: üks tablett sisaldab 60,9 mg laktoosmonohüdraati ja 0,37 mg naatriumi.  
Zenicamo 16 mg/10 mg: üks tablett sisaldab 121,9 mg laktoosmonohüdraati ja 0,75 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Zenicamo 8 mg/5 mg: valged kuni valkjad, ümmargused, kaksikkumerad, diameetriga ligikaudu 6 mm tabletid, peale pressitud märgistus „8“ ühel küljel ja 5“ teisel küljel.  
Zenicamo 16 mg/10 mg: valged kuni valkjad, ümmargused, kaksikkumerad, diameetriga ligikaudu 8 mm tabletid, poolitusjoonega mõlemal küljel, peale pressitud märgistus „16 16“ ühel küljel ja 10 10“ teisel küljel. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel, kellel amlodipiini ja kandesartaani samade annuste koosmanustamine on taganud piisava vererõhu languse.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Patsiendid peavad kasutama eelmisele ravile vastavaid tugevusi.

Tavaannuste jaoks on saadaval selle ravimi erinevad tugevused.

8 mg kandesartaantsileksetiili ja 5 mg amlodipiini ööpäevase annuse saamiseks manustatakse 1 tablett Zenicamo 8 mg/5 mg.

16 mg kandesartaantsileksetiili ja 10 mg amlodipiini ööpäevase annuse saamiseks manustatakse 2 tabletti Zenicamo 8 mg/5 mg või 1 tablett Zenicamo 16 mg/10 mg.

Ööpäevane maksimaalne annus on kandesartaantsileksetiilil 32 mg ja amlodipiinil 10 mg..

*Eakad (65-aastased ja vanemad)*

Annuse suurendamisel on vajalik ettevaatus (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

*Maksakahjustus*

Annustamise soovitusi maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole kindlaks määratud. Zenicamo on

vastunäidustatud raske maksakahjustuse ja kolestaasiga patsientidele (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Kerge või keskmise neerukahjustusega (kreatiniini kliirens > 15 ml/min, vt lõigud 4.4 ja 5.2) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Keskmise neerukahjustuse korral on soovitatav kaaliumi ja kreatiniini sisalduse jälgimine.

#### *Lapsed*

Zenicamo ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Tablette võib võtta sõltumata söögiaegadest.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete, dihidropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Raske hüpotensioon.
- Šokk, sh kardiogeene šokk.
- Vasaku vatsakese väljavoolu takistus (nt raske aordi stenoos).
- Ägeda müokardiinfarkti järgne hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske maksakahjustus ja/või kolestaas.
- Samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Amlodipiin

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi korral ei ole kindlaks tehtud.

#### *Südamepuudulikkus*

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Pikaajalises platseebokontrolliga uuringus, mis käsitles NYHA III ja IV astme südamepuudulikkusega patsientide ravi, registreeriti amlodipiinravi saavas rühmas märksa rohkem kopsuturse tekkimist kui platseeborühmas (vt lõik 5.1). Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, tuleb kasutada ettevaatlikult südame paispuudulikkusega patsientidel, kuna need võivad suurendada hilisemat kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; annustamissoovitusi ei ole kindlaks määratud. Amlodipiini manustamist tuleb seetõttu alustada annustamisvahemiku vähimate annustega ja ettevaatlik tuleb olla nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel. Raske maksakahjustuse korral võib olla vajalik annust aeglaselt suurendada ja patsiente hoolikalt jälgida.

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel tuleb annuseid suurendada ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### *Neerupuudulikkus*

Neerupuudulikkusega patsientidele võib amlodipiini manustada tavalises annuses. Amlodipiini kontsentratsiooni muutus plasmas ei ole seotud neerukahjustuse raskusastmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

#### Kandesartaan

#### *Neerukahjustus*

Sarnaselt teistele reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssivatele ravimitele võib ka kandesartaan tundlikel patsientidel mõjutada neerufunktsiooni. Kui kandesartaani kasutatakse neerukahjustusega hüpertensiivsetel patsientidel, on soovitatav regulaarselt jälgida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis. Väga raske või lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 15 ml/min) on kogemus piiratud. Nendel patsientidel tuleb kandesartaani annust ettevaatlikult tiitrida, põhjalikult jälgides vererõhku. Südamepuudulikkusega patsientide puhul tuleb perioodiliselt hinnata neerufunktsiooni, eriti 75-aastastel ja vanematel ning kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel. Kandesartaani annuse tiitrimisel on soovitatav jälgida kreatiniini ja kaaliumi sisaldust seerumis. Kliinilised uuringud südamepuudulikkusega patsientidel ei hõlmanud patsiente, kellel seerumi kreatiniini sisaldus oli > 265 mikromooli/l (> 3 mg/dl).

#### *Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad*

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

#### *Hemodialüüs*

Dialüüsi käigus võib vererõhk olla eriti tundlik AT<sub>1</sub>-retseptorblokaadile, tingituna plasmamahu vähenemisest ja reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiveerumisest. Seetõttu on hemodialüüsi patsientidel vaja kandesartaani annust tiitrida ettevaatlikult ning põhjalikult jälgida vererõhku.

#### *Neeruarteri stenoos*

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavad ravimid, sealhulgas angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA), võivad bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeru arteri stenoosiga patsientidel suurendada kusihappe ja kreatiniini sisaldust veres.

#### *Neeru siirdamine*

Kliiniline kogemus on piiratud kandesartaani kasutamise kohta neerusiirdamise läbinud patsientidel.

#### *Hüpotensioon*

Südamepuudulikkusega patsientidel võib ravi ajal kandesartaaniga tekkida hüpotensioon. See võib samuti tekkida hüpertensiivsetel intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega patsientidel, nt diureetikumide suurte annuste kasutamisel.

Ravi tuleb alustada ettevaatlikult ning püüda korrigeerida hüpovolemia.

#### *Anesteesia ja kirurgia*

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

#### *Aordi- ja mitraalklapi stenoos (obstruktiivne hüpertroofilise kardiomüopaatiaga)*

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega tuleb hemodünaamiliselt olulise aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatiaga patsientide puhul olla eriti ettevaatlik.

#### *Primaarne hüperaldosteronism*

Primaarse hüperaldosteronismiga patsientidel ei teki tavaliselt ravivastust vererõhku langetavatele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise kaudu. Seetõttu ei ole kandesartaani kasutamine neil soovitatav.

#### *Hüperkaleemia*

Kandesartaani kasutamine koos kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide ja kaaliumit sisaldavate soolaasendajatega või teiste kaaliumi sisaldust suurendada võivate ravimitega (nt hepariin, kotrimoksasool, tuntud ka kui trimetoprim/sulfametoksasool) võib viia hüpertensiivsetel patsientidel kaaliumi kontsentratsiooni suurenemisele vereseerumis. Vajadusel tuleb jälgida kaaliumi sisaldust. Südamepuudulikkusega patsientidel võib ravi ajal kandesartaaniga tekkida hüperkaleemia. Seetõttu on soovitatav sellistel patsientidel perioodiliselt jälgida seerumi kaaliumi sisaldust. AKE inhibiitori, kaaliumisäästva diureetikumi (nt spironolaktoon) ja kandesartaani kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada ning seda võiks kaalutleda ainult pärast võimaliku riski-kasu suhte hoolikat hindamist.

#### *Üldised hoiatused*

Patsientidel, kellel vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad valdavalt reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi aktiivsusest (nt südame raske paispuudulikkusega või kaasneva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on seda süsteemi mõjutavate teiste ravimite kasutamist seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria või, harvemini, ägeda neerupuudulikkusega.

Võimalikku samasugust toimet ei saa välistada ka AIIRA-de kasutamisega. Sarnaselt kõikide antihüpertensiivsete ravimitega võib vererõhu ülemäärane langus südame isheemiatõvega või aterosklerootilise tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada südamelihaseinfarkti või ajuinsulti.

Teiste antihüpertensiivsete ravimite samaaegne kasutamine kas vererõhu langetamise või muul näidustusel võib tugevdada kandesartaani vererõhku langetavat toimet.

#### *Rasedus*

Raseduse ajal ei tohi alustada ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA-d). Juhul, kui ravi jätkamist AIIRA-ga peetakse hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal on kindlaks määratud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-dega kohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivse ravivõimalusega. (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### *Abiained*

See ravim sisaldab laktoosmonohüdraati. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada. See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, st on põhimõtteliselt naatriumivaba.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Amlodipiiniga seotud koostoimed

#### *Teiste ravimite toimed amlodipiinile*

#### CYP3A4 inhibiitorid

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini ekspositsiooni olulist suurenemist, mille tulemusel suureneb hüpotensiooni tekkerisk. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline tähendus võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu soovitatakse neid patsiente hoolikalt kliiniliselt jälgida ja vajadusel annust kohandada.

#### CYP3A4 indutseerijad

Samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui sellejärgselt jälgida vererõhku ning kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) puhul.

Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, kuna greipfruut ja greipfruudimahl võivad samaaegsel manustamisel amlodipiini biosaadavust suurendada, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

### Dantroleen (infusioon)

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiaid ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid, nt amlodipiini.

### Amlodipiini toimed teistele ravimitele

Amlodipiini vererõhku langetav toime lisandub teiste vererõhku langetavate ravimite toimele.

Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini või varfariini farmakokineetikat.

### Takroliimus

Amlodipiiniga koosmanustamisel esineb risk takroliimuse sisalduse suurenemisele veres. Takroliimuse toksilisuse vältimiseks tuleb amlodipiinipatsientidel, keda ravitakse takroliimusega, jälgida takroliimuse sisaldust veres ja vajaduse korral takroliimuse annust kohandada.

### Imetajate rapamütsiini märklaua (mTOR) inhibiitorid

mTOR inhibiitorid, nt siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus on CYP3A substraadid. Amlodipiin on CYP3A nõrk inhibiitor. mTOR inhibiitoritega koosmanustamisel võib amlodipiin suurendada mTOR inhibiitorite ekspositsiooni.

### Tsüklosporiin

Tsüklosporiini ja amlodipiini koostoimete uuringuid ei ole tervetel vabatahtlikel või teistes populatsioonides tehtud, välja arvatud neerusiirdamisega patsientidel, kellel täheldati tsüklosporiini varieeruvat minimaalse kontsentratsiooni suurenemist (keskmiselt 0...40%). Neerusiirdamisega patsientidel, kes saavad amlodipiini, tuleb kaaluda tsüklosporiini sisalduse jälgimist ja vajaduse korral tuleb tsüklosporiini annust vähendada.

### Simvastatiin

10 mg amlodipiini korduval koosmanustamisel 80 mg simvastatiiniga oli tulemuseks simvastatiini ekspositsiooni suurenemine 77%, võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini saavatel patsientidel tuleb simvastatiini annust piirata 20 mg-ni ööpäevas.

### Kandesartaaniga seotud koostoimed

#### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

### Liitium

Liitiumi koosmanustamisel AKE inhibiitoritega on tuvastatud seerumi liitiumikontsentratsiooni pöörduvat suurenemist ja toksilisust. Sarnane koostoime võib tekkida ka AIIIRA-de kasutamisel. Kandesartaani ja liitiumi koosmanustamine ei ole soovitatav. Kui see kombinatsioon osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida seerumi liitiumi sisaldust.

### MSPVA-d

AIIIRA-de ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/päevas) ja mitteselektiivsed MSPVA-d) samaaegsel manustamisel võib vererõhku langetav toime väheneda.

Sarnaselt AKE inhibiitoritele võib AIIIRA-de ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete samaaegne kasutamine viia neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemisele, sealhulgas võimalik äge neerupuudulikkus, ning tõsta kaaliumi sisaldust seerumis, eriti eelnevalt langenud neerufunktsiooniga

patsientidel. Nende ravimite omavahelisel kombineerimisel tuleb olla ettevaatlik, eriti eakate patsientide korral. Patsiendid peavad tarbima piisavalt vedelikku ning kombineeritud ravi alustamisel ja perioodiliselt ravi jooksul on vajalik jälgida neerufunktsiooni.

Kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja teised ravimid, mis võivad suurendada kaaliumi sisaldust seerumis

Kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste ravimite, mis võivad suurendada kaaliumi sisaldust seerumis (nt hepariin), samaaegne kasutamine võib põhjustada kaaliumi sisalduse suurenemise vereseerumis. Vajadusel tuleb jälgida kaaliumi sisaldust seerumis (vt lõik 4.4).

Kliinilised farmakokineetilised uuringud on läbi viidud kandesartaani kasutamisel samaaegselt hüdroklorotiasiidi, varfariini, digoksiini, suukaudselt manustatavate rasestumisvastaste vahendite (nt etüüülöstradiol/levonorgestreel), glibenklamiidi, nifedipiini ja enalapriiliga. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid nende ravimitega ei ole leitud.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### *Rasedus*

Zenicamo't ei soovitata raseduse esimese trimestri ajal kasutada, sest andmeid ei ole saadaval ja nii amlodipiini kui kandesartaani ohutuse ja efektiivsuse profiil ei ole tõestatud. Kasutamine raseduse varases staadiumis on näidustatud üksnes ohutuma alternatiivi puudumise korral ning juhul, kui haigus ise kujutab endast suuremat riski emale ja lootele.

Zenicamo on kandesartaani sisalduse tõttu raseduse teisel ja kolmandal trimestril vastunäidustatud.

##### Amlodipiin

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud. Loomkatsetes täheldati suurte annuste kasutamisel reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

##### Kandesartaan

Raseduse esimesel trimestril ei ole AIIRA-de kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4). Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on AIIRA-de kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid teratogeensuse riski kohta pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole lõplikud, kuid väikest riski tõusu ei saa välistada. Nii kaua kui puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed AIIRA-dega seotud riski osas, võivad sellesse ravimiklassi kuuluvatel toimeainetel olla sarnased riskid. Kui jätkuv AIIRA-ravi ei ole hädavajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal on kindlaks tehtud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-dega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Teadaolevalt põhjustab AIIRA-de kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril inimestel lootetoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdrarnion, kolju luustumise pidurdumine) ja vastsündinu toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA-sid on kasutatud raseduse teisest trimestrist alates, on soovitatav neerufunktsiooni ja koljut kontrollida ultraheliuuringuga. Imikuid, kelle emad on kasutanud AIIRA-sid, tuleb hüpotensiooni suhtes hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

##### *Imetamine*

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada.

Kandesartaani kasutamise kohta imetamise ajal andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata Zenicamo't kasutada, tuleb eelistada alternatiivseid ravivõimalusi, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini välja selgitatud, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

##### *Fertiilsus*

##### Amlodipiin

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku toime kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

#### Kandesartaan

Loomkatsed rottidega on näidanud, et kandesartaantsileksetiilil ei ole kahjulikke toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zenicamo mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui Zenicamo't võttev patsient tunneb pearinglust, peavalu, väisumust või iiveldust, võib tema reaktsioonivõime olla häiritud. Eriline ettevaatus on vajalik just ravi alguses.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Üksikkomponentide, amlodipiini või kandesartaani, kasutamisel eelnevalt teatatud kõrvaltoimed võivad potentsiaalselt olla ka Zenicamo kasutamisel esinevateks kõrvaltoimeteks.

#### Amlodipiiniga seotud kõrvaltoimed

##### *Ohutusprofili kokkuvõte*

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed ravi ajal on unisus, pearinglus, peavalu, südamepekslemine, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, pahkluu turse, tursed ja väsimus.

Amlodipiini kasutamisel esinenud ja teatatud kõrvaltoimete esinemissagedused on määratud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskuse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Allergilised reaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga harv	Hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Depressioon, meeleolu muutused (sh ärevus), unetus
	Harv	Segasus
Närvisüsteemi häired	Sage	Unisus, pearinglus, peavalu (eriti ravi alguses)
	Aeg-ajalt	Treemor, düsgeusia, minestus, hüpesteesia, paresteesia
	Väga harv	Hüpertoonia, perifeerne neuropaatia
	Teadmata	Ekstrapüramidaalsed häired
Silma kahjustused	Sage	Nägemishäired (sh diploopia)
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus
Südame häired	Sage	Palpitatsioonid
	Aeg-ajalt	Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade fibrillatsioon)
	Väga harv	Müokardiinfarkt
Vaskulaarsed häired	Sage	Nahaõhetus
	Aeg-ajalt	Hüpotensioon
	Väga harv	Vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe
	Aeg-ajalt	Kõha, riniit

Seedetrakti häired	Sage	Kõhuvalu, iiveldus, düspepsia, sooletegevuse muutused (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)
	Aeg-ajalt	Oksendamine, suukuivus
	Väga harv	Pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Hepatiit, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse tõus*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Alopeetsia, purpur, nahavärvuse muutumine, liighigistamine, sügelus, lööve, eksanteem, urtikaaria
	Väga harv	Angioödeem, multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgustundlikkus
	Teadmata	Toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Pahklude turse, lihaskrambid
	Aeg-ajalt	Artralgia, müalgia, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Urineerimishäire, noktuuria, sage urineerimine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Impotentsus, günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Tursed
	Sage	Väsimus, jõuetus
	Aeg-ajalt	Valu rinnus, valu, haiglane enesetunne
Uuringud	Aeg-ajalt	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus

\*enamasti koos kolestaasiga.

#### Kandesartaaniga seotud kõrvaltoimed

##### *Hüpertensiooni ravi*

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

Hüpertensiivsetel patsientidel läbiviidud kliiniliste uuringute andmete summeerimisel määratleti kandesartaantsileksetiili kõrvaltoimetena need kõrvaltoimed, mida esines vähemalt 1% rohkem võrreldes platseeborühmaga. Selle määratluse järgi olid kõige sagedasemateks registreeritud kõrvaltoimeteks pearinglus/vertiigo, peavalu ja hingamisteede infektsioon.

Allolevas tabelis on toodud kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgse kogemuse käigus registreeritud kõrvaltoimed. Lõigus 4.8 toodud kõrvaltoimete esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Hingamisteede infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga harv	Hüperkaleemia, hüponatreemia
Närvisüsteemi häired	Sage	Peeringlus/vertiigo, peavalu
Seedetrakti häired	Väga harv	Iiveldus
	Teadmata	Diarröa
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga harv	Köha
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Maksaensüümide aktiivsuse tõus, maksafunktsiooni häired või hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga harv	Angioödeem, nahalööve, urtikaaria, sügelus



Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga harv	Seljavalu, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Neerukahjustus, k.a neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4)

#### *Muutused laboratoorsetes näitajates*

Üldjuhul kandesartaan ei mõjuta kliiniliselt olulisi rutiinseid laboratoorseid näitajaid. Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibiitoritega on esinenud hemoglobiini sisalduse vähest langust. Kandesartaantsileksetiili kasutataval patsientidel ei ole laboratoorsete näitade rutiinne monitooring üldjuhul vajalik. Neerukahjustusega patsientidel oleks siiski soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Zenicamo üleannustamisega puuduvad kogemused. Kandesartaani peamised üleannustamise sümptomid on tõenäoliselt väljendunud hüpotensioon koos pearinglusega. Üleannustamisel amlodipiiniga võib esineda ülemäära perifeerset veresoonte laienemist ja reflektorset tahhükardiat. On registreeritud märkimisväärset ja tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni, sealhulgas surmaga lõppevat šokki.

Üksikute üleannustamise (kuni 672 mg kandesartaantsileksetiili) juhtude puhul patsiendi taastumine kulges tüsistusteta.

### Ravi

Kui suure annuse sissevõtmine on toimunud hiljuti, võib kaaluda oksendamise esilekutsumist või maoloputust. Aktiveeritud söe manustamine tervetele vabatahtlikele kohe või kuni kaks tundi pärast 10 mg amlodipiini manustamist vähendas tunduvalt amlodipiini imendumist. Zenicamo üleannustamisest tekkiv oluline hüpotensioon vajab aktiivset kardiovaskulaarset toetusravi, sh sagedast südame ja hingamisfunktsiooni jälgimist, jalgade asetamist kõrgemale ja veremahu ning uriini koguse jälgimist.

Veresoonte toonuse ja vererõhu taastamiseks võib abi olla vasokonstriktorist, eeldusel, et nende kasutamiseks puuduvad vastunäidustused. Kaltsiumikanalit blokeeriva toime leevendamiseks võib kasu olla kaltsiumglükonaadi veenisisesest manustamisest.

Nii amlodipiini kui kandesartaani ei ole võimalik eemaldada organismist hemodialüüsi teel.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniini-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II antagonistid ja kaltsiumikanali blokaatorid.

ATC-kood: C09DB07

Zenicamo on kahe hüpertensiivse aine kombineeritud preparaat, kus toimeainete toimemehhanismid täiendavad üksteist essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide vererõhu kontrollimisel: amlodipiin kuulub kaltsiumi antagonistide hulka ja kandesartaan on angiotensiin II antagonistide rühma ravim. Nende ainete kombineerimisel tekib aditiivne hüpertensiivne toime, mille tagajärjel vererõhk langeb suuremal määral kui eraldi kummagi toimeainega.

### Amlodipiin

Amlodipiin on dihidropüridiini rühma kaltsiumioonide sissevoolu inhibiitor (aeglane kaltsiumikanalite blokaator või kaltsiumioonide antagonist) ja pärsib kaltsiumioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

Amlodipiini antihüpertensiivne toime tuleneb selle otsesest lõõgastavast toimest veresoone seina silelihastele. Täpset mehhanismi, mille abil amlodipiin leevendab stenokardiat, veel ei teata; siiski on teada, et amlodipiin alandab üldist isheemilist koormust kahel järgneval viisil:

Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole, vähendades seega üleüldist perifeerset resistentsust (järelkoormus), mille vastu süda pidevalt töötab. Kuna südame lõõgisagedus jääb stabiilseks, väheneb alanenud koormusega südames müokardi energiatarbimine ning hapnikuvajadus.

Amlodipiini toimemehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste koronaararterite ja –arterioolide laiendamist, seda nii normaalsetes kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte dilatatsiooni tõttu paraneb hapniku transport südamelihasesse nendel patsientidel, kellel esineb koronaararteri spasme (Prinzmetali ehk variant stenokardia).

Hüpertooniahaigetel alandab amlodipiini üks kord ööpäevas manustamine vererõhku kliiniliselt olulisel määral nii lamavas kui seisvas asendis 24 tunni vältel. Kuna amlodipiini toime algab aeglaselt, ei esine amlodipiini manustamisel kõrvaltoimena ägedat hüpertensiooni.

Pärast amlodipiini kasutamist ei leitud mingeid metaboolseid kõrvaltoimeid ega muutusi plasmalipiidide osas ning amlodipiini kasutamine on sobiv ka astma-, diabeedi- ning podagrahaigetel.

### Kandesartaan

#### *Toimemehhanism*

Angiotensiin II on reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi primaarne vasoaktiivne hormoon ning osaleb hüpertensiooni, südamepuudulikkuse ja teiste kardiovaskulaarsete häirete patofüsioloogias. Ta osaleb ka sihtorganite hüpertroofia ja kahjustuste patogeneesis. Angiotensiin II peamised füsioloogilised toimed (vasokonstriksioon, aldosterooni stimulatsioon, soola ja vee homöostaasi regulatsioon ning rakkude kasvu stimulatsioon) toimuvad  $1$  tüüpi ( $AT_1$ ) retseptorite vahendusel.

#### *Farmakodünaamilised toimed*

Kandesartaantsileksetiil on eelravim suu kaudu manustamiseks. Seedetraktist imendumisel muudetakse see estri hüdrolüüsi teel kiiresti aktiivseks ühendiks kandesartaaniks. Kandesartaan on  $AT_1$ -retseptorite suhtes selektiivne AIIIRA, mis seondub retseptoriga tugevasti ning dissotsieerub aeglaselt. Agonistlik toime puudub.

Kandesartaan ei inhibeeri AKE-t, mis muudab angiotensiin I angiotensiin II-ks ja lammutab bradükiniini. Puudub toime AKE-le, bradükiniinile või substants P-le. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus võrreldi kandesartaani ja AKE inhibiitoreid, oli kõha esinemissagedus madalam kandesartaantsileksetiili saanud patsientide seas. Kandesartaan ei seonu ega blokeeri teisi kardiovaskulaarsüsteemi regulatsioonis olulisi hormoonretseptoreid ega ionkanaleid. Antagonism angiotensiin II ( $AT_1$ ) retseptorile väljendub annusest sõltuva plasma reniini-, angiotensiin I ja angiotensiin II sisalduse tõusu ning plasma aldosterooni kontsentratsiooni langusena.

#### *Kliiniline efektiivsus ja ohutus*

##### *Hüpertensioon*

Hüpertensiooni korral põhjustab kandesartaan annusest sõltuva kestva arteriaalse vererõhu languse. Antihüpertensiivne toime on tingitud süsteemse perifeerse vastupanu vähenemisest, kusjuures südame lõõgisageduse reflektorset suurenemist ei täheldata. Esmase annuse manustamisejärgse vererõhu liiga suure languse ja ravi katkestamise järgse tagasilöögiefekti kohta andmed puuduvad.

Pärast kandesartaantsileksetiili ühekordse annuse manustamist kujuneb hüpertensioonivastane toime välja tavaliselt 2 tunni jooksul. Kasutatud annusest olenemata saadakse maksimaalne vererõhu langus tavaliselt nelja nädala jooksul ja see püsib pikaajalise ravi jooksul. Vastavalt metaanalüüsi andmetele on keskmine lisanduv vererõhu langus väike annuse suurendamisel 16 mg-lt 32 mg-ni üks kord

ööpäevas. Keskmisest suuremat toimet võiks oodata mõnedel patsientidel, arvestades nende individuaalset eripära. Kandesartaantsileksetiili manustamine üks kord ööpäevas kindlustab efektiivse ja sujuva vererõhu languse rohkem kui 24 tunniks, kusjuures annustamiskordade vahel on toime maksimumi ja miinimumi erinevused väikesed. Kandesartaani ja losartaani antihüpertensiivset tõhusust ja taluvust võrreldi kahes randomiseeritud topeltpimedas uuringus, milles osales 1268 kerge kuni keskmise raskusega hüpertensiooniga patsienti. Vererõhu languse madalaim tase (süstoolne/diastoolne) oli 13,1/10,5 mmHg kui manustati kandesartaantsileksetiili 32 mg üks kord ööpäevas ning 10,0/8,7 mmHg kui manustati losartaankaaliumi 100 mg üks kord ööpäevas (vererõhu languse erinevus 3,1/1,8 mmHg,  $p<0,0001/p<0,0001$ ).

Kui kandesartaantsileksetiili kasutatakse koos hüdroklorotiasiidiga, esine aditiivne toime vererõhu langusele. Kui kandesartaantsileksetiili kombineeritakse amlodipiini või felodipiiniga, täheldatakse samuti suurenenud antihüpertensiivset toimet.

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

Kandesartaan suurendab renaalset verevoolu ja glomerulaarfiltratsiooni kiirust ravim kas ei mõjuta või suurendab seda, kuigi neeru vaskulaarne resistentsus ja filtratsioonifraktsioon vähenevad. Kolmekuulises kliinilises uuringus hüpertensiivsetel ja mikroalbuminuuriaga II tüüpi diabeetikutel vähendas kandesartaantsileksetiil valgu eritumist uriiniga (albumiini/kreatiini suhet keskmiselt 30% võrra, 95% CI 15...42%). Praegu ei ole andmeid kandesartaani toime kohta diabeetilise nefropaatia progresseerumisel.

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

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi ACE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteeraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste ACE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. ACE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile ACE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate

riski tõusu tõttu. Südameveresoonekonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine ja jaotumine

#### *Amlodipiin*

Amlodipiin imendub terapeutilistes annustes pärast suukaudset manustamist hästi; maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud näitavad, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist on seotud plasmavalkudega. Toidu tarvitamine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

#### *Kandesartaan*

Suu kaudu manustamise järgselt muutub kandesartaantsileksetiil aktiivseks ravimiks kandesartaaniks. Pärast kandesartaantsileksetiili lahuse suukaudset manustamist on kandesartaani absoluutne biosaadavus ligikaudu 40 %. Tabletina manustatud ravimi suhteline biosaadavus võrreldes suukaudse lahuse sama annusega on ligikaudu 34% ning see muutub väga vähe. Seega on manustatud tableti absoluutne biosaadavus ligikaudu 14%.  $C_{max}$  (keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon) saabub 3...4 tundi pärast tableti manustamist. Kandesartaani plasmakontsentratsioon suureneb lineaarselt koos annuse suurendamisega raviannustes. Ei ole täheldatud soost tingitud erinevusi kandesartaani farmakokineetikas. Toit ei mõjuta oluliselt kandesartaani seerumi kontsentratsioonikõvera (AUC) alust piirkonda. Kandesartaan seondub tugevalt plasmavalkudega (üle 99%). Kandesartaani jaotusruumala on 0,1 l/kg. Toit ei mõjuta kandesartaani biosaadavust.

### Biotransformatsioon/eritumine

#### *Amlodipiin*

Lõplik plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 35...50 tundi ning sobib üks kord ööpäevas annustamisega. Amlodipiin metaboliseerub ulatuslikult maksas inaktiivseteks metaboliitideks, millest 10% eritub uriiniga muutumatul kujul ja 60% metaboliitidena.

#### *Kandesartaan*

Kandesartaan eritub põhiliselt muutumatul kujul uriini ja sapiga ning ainult vähesel määral metaboliseerub maksas (CYP2C9). Olemasolevad koostoimeuuringud ei näita ravimi toimet CYP2C9'le ja CYP3A4'le. *In vitro* andmetele põhinedes ei ole *in vivo* oodata koosmõju ravimitega, mille metabolism sõltub tsütokroom P450 isoensüümidest CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4. Kandesartaani lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 9 tundi. Kandesartaan ei kumuleeru korduvannustamise tagajärjel. Kandesartaani üldine plasmakliirens on ligikaudu 0,37 ml/min/kg ning renaalne kliirens on ligikaudu 0,19 ml/min/kg. Kandesartaani eritumine neerudes toimub nii glomerulaarfiltratsiooni kui aktiivse tubulaarsekretsiooni kaudu. Pärast 14C-märgistatud kandesartaantsileksetiili suukaudset manustamist eritub uriiniga ligikaudu 26% annusest kandesartaanina ja 7% inaktiivse metaboliidina ning ligikaudu 56% annusest on tuvastatav väljaheites kandesartaanina ja 10% inaktiivse metaboliidina.

### Farmakokineetika patsientide erigruppidel

#### *Maksakahjustus*

##### Amlodipiin

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens vähenenud, mistõttu poolväärtusaeg pikeneb ja AUC suureneb ligikaudu 40...60%.

### Kandesartaan

Kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidega läbiviidud kahes uuringus suurenes kandesartaani keskmine AUC ühes uuringus ligikaudu 20% ja teises uuringus 80% (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega patsientidega kogemus puudub.

### *Eakad*

#### Amlodipiin

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on nii eakatel kui noorematel patsientidel sarnane. Eakatel patsientidel võib hakata kliirens vähenema, mistõttu võib suurendada AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaeg. Südame paispuudulikkusega patsientidel erinevates vanusegruppides olid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused vastavuses oodatuga.

### Kandesartaan

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

### *Neerukahjustus*

#### Amlodipiin

Muutused amlodipiini plasmakontsentratsioonides ei ole seotud neerufunktsiooni kahjustuse raskusastmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

### Kandesartaan

Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel suurenesid kandesartaani  $C_{max}$  ja AUC korduvate annuste manustamisel vastavalt ligikaudu 50% ja 70% võrra, kuid lõplik  $t_{1/2}$  jäi samaks, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Raske neerukahjustusega patsientidel olid analoogsed muutused vastavalt ligikaudu 50% ja 110%. Raske neerukahjustusega patsientidel oli kandesartaani lõplik  $t_{1/2}$  ligikaudu kahekordistunud. Hemodialüüsi saavate patsientide kandesartaani AUC oli sarnane raske neerukahjustusega patsientide omale.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Amlodipiin

#### *Reproduktiooni toksilisus*

Rottide ja hiirtega läbiviidud reproduktiivsusuuringutes ilmnes inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg alusel) poegimise aja edasilükkumine, sünnitegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

#### *Fertiilsuse häired*

Amlodipiiniga ravitud rottide (isased 64 päeva ja emased 14 päeva enne paaritamist) viljakuses annuste puhul kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne\* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m<sup>2</sup> kohta) muutusi ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesilaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti sperma tihedus, küpsete spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

#### *Kartsinogeensus, mutageensus*

Rottidel ja hiirtel, kes said kahe aasta vältel toiduga amlodipiini (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas), ei ilmnenud mingisuguseid kartsinogeensusse tunnuseid.

Suurim annus (mg/m<sup>2</sup> alusel hiirtel sarnane maksimaalsele, rottidel kahekordsele\* maksimaalsele soovitatavale kliinilisele annusele 10 mg) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusse uuringud ei viidanud mingisugustele ravimist tingitud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

\* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

## Kandesartaan

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

Terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole täheldatud süsteemset või sihtorganite toksilist kahjustust. Prekliinilistes ohutusuuringutes avaldasid kandesartaani suured annused toimet hiirte, rottide, koerte ja ahvide neerudele ning erütrotsüütidega seotud parameetritele. Kandesartaan põhjustas punaverenäitajate (erütrotsüüdid, hemoglobiini sisaldus ja hematokrit) langust. Kandesartaani poolt põhjustatud toime neerudele (nt interstitsiaalne nefriit, neerutorukeste distensioon ja basofiilsus; plasma kusiaine- ja kreatiniini sisalduse tõus) võib olla teisene ning põhjustatud kandesartaani vererõhku langetavast toimest, mis põhjustas neerude perfusiooni häire. Lisaks sellele põhjustas kandesartaan ka jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat. Need muutused leiti olevat põhjustatud kandesartaani farmakoloogilisest toimest. Inimesel kasutatavate kandesartaani raviannuste puhul ei ole neerude jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasia/hüpertroofia oluline. Puuduvad tõendid kandesartaani kartsinogeensuse kohta.

Andmed *in vivo* ja *in vitro* mutageensuse uuringutest näitavad, et kliinilisel kasutamisel ei ole kandesartaanil mutageenset ega klastogeenset toimet.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Hüdroksüpropüülselluloos  
Laktoosmonohüdraat  
Kroskarmelloosnaatrium  
Maisitärklis  
Trietüültsitraat  
Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PE/PVDC//Al blistrid  
Pakendi suurus: 14, 28, 30, 56, 84, 90 või 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva k.s.

U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

8 mg/5 mg: 848014  
16 mg/10 mg: 847914

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.06.2014  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.06.2019

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

juuni 2019