ЛП-№(003684)-(РГ-RU) от 14.11.2023
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ордисс А, 5 мг+8 мг, капсулы

Ордисс А, 10 мг+8 мг, капсулы

Ордисс А, 5 мг+16 мг, капсулы

Ордисс А, 10 мг+16 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин + кандесартан

Ордисс А, 5 мг+8 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 5 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата) и 8 мг кандесартана цилексетила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат − 101,95 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Ордисс А, 10 мг+8 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 10 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата) и 8 мг кандесартана цилексетила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат − 211,90 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Ордисс А, 5 мг+16 мг, капсулы,

Каждая капсула содержит 5 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата) и 16 мг кандесартана цилексетила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат − 203,90 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Ордисс А, 10 мг+16 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 10 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата) и 16 мг кандесартана цилексетила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат − 203,90 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ указан в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Ордисс А, 5 мг+8 мг, капсулы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Твердые желатиновые капсулы № 3 с крышкой темно-желтого цвета и непрозрачным корпусом белого цвета.

Ордисс А, 10 мг+8 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 1 с крышкой желтого цвета с надписью «AML 10» черного цвета и непрозрачным корпусом белого цвета с надписью «CAN 8» черного цвета.

Ордисс А, 5 мг+16 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 1 с непрозрачной крышкой бледно-желтого цвета с надписью «AML 5» черного цвета и непрозрачным корпусом белого цвета с надписью «CAN 16» черного цвета.

Ордисс А, 10 мг+16 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 1 с непрозрачной крышкой белого цвета и непрозрачным корпусом белого цвета.

Содержимое капсул - гранулы от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ордисс А показан к применению у взрослых.

Лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым необходима комбинированная терапия амлодипином и кандесартаном.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Ордисс А следует принимать внутрь 1 раз в сутки.

Пациент, у которого достигнут контроль артериального давления (АД) на фоне приема монокомпонентных препаратов амлодипина и кандесартана, может быть переведен на терапию препаратом Ордисс А, содержащим те же дозы действующих веществ.

Доза 5 мг амлодипина и 8 мг кандесартана цилексетила один раз в сутки назначается в виде 1 капсулы Ордисс А 5 мг + 8 мг. Доза 10 мг амлодипина и 16 мг кандесартана цилексетила назначается в виде 2 капсул Ордисс А 5 мг + 8 мг или 1 капсулы Ордисс А 10 мг + 16 мг. Максимальная суточная доза амлодипина составляет 10 мг, а максимальная суточная доза кандесартана цилексетила составляет 32 мг.

Максимальная доза Ордисс А 10 мг + 8 мг и Ордисс А 10 мг + 16 мг – 1 капсула в сутки.

Максимальная доза Ордисс А 5 мг + 8 мг и Ордисс А 5 мг + 16 мг – 2 капсулы в сутки.

Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 4 недель от начала лечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–80 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) рекомендуется титрование дозы в зависимости от терапевтического эффекта препарата.

Клинический опыт применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) или терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 15 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) ограничен (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести рекомендуется титрование дозы.

Препарат Ордисс А противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени и/или холестазом (см. раздел 4.3).

Сопутствующая терапия

Применение кандесартана совместно с диуретиками тиазидного типа (например, гидрохлоротиазид) может усилить гипотензивный эффект кандесартана.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Ордисс А у детей в возрасте до 18 лет не установлены (см. раздел 4.3.).

Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством жидкости.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к амлодипину, кандесартану, производным дигидропиридина или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- тяжелые нарушения функции печени и/или холестаз;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм.рт.ст.);
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз);
- шок (включая кардиогенный);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (см. раздел 4.4.);

- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) (см. раздел 4.5.);

- одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, пересадка почки в анамнезе, у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и ишемической болезнью сердца (ИБС), гиперкалиемией, у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, с первичным гиперальдостеронизмом (отсутствует достаточное количество данных по клиническим исследованиям), у пациентов с печеночной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), нестабильной стенокардией, аортальным стенозом, митральным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, острым инфарктом миокарда (и в течение 1 месяца после него), синдромом слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия), артериальной гипотензией, при одновременном применении с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4.

Амлодипин

Необходимо поддержание гигиены зубов и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$ и снижаться клиренс препарата. Изменения доз не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории.

Эффективность и безопасность применения препарата амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Несмотря на отсутствие у блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) синдрома «отмены», прекращение лечения препаратом амлодипина желательно проводить, постепенно уменьшая дозу препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

На фоне применения препарата амлодипина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA неишемического генеза, отмечалось повышение частоты развития отека легких, несмотря на отсутствие признаков ухудшения сердечной недостаточности.

Кандесартана цилексетил

Нарушение функции почек

На фоне терапии кандесартаном, как и при применении других средств, влияющих или действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), у некоторых пациентов могут отмечаться нарушения функции почек. При применении кандесартана у пациентов с артериальной гипертензией и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) рекомендуется периодически контролировать содержание калия и концентрацию креатинина в сыворотке крови. Клинический опыт применения кандесартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности ограничен (клиренс креатинина менее 15 мл/мин). Таким пациентам следует осторожно титровать дозу кандесартана под тщательным контролем артериального давления.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью необходимо периодически контролировать функцию почек, особенно у пациентов в возрасте 75 лет и старше, а также у пациентов с нарушением функции почек. При повышении дозы кандесартана также рекомендуется контролировать содержание калия и концентрацию креатинина. В клинические исследования кандесартана при хронической сердечной недостаточности не включались пациенты с концентрацией креатинина >265 мкмоль/л (>3 мг/дл).

Совместное применение с ингибиторами АПФ при хронической сердечной недостаточности

При применении кандесартана в комбинации с ингибиторами АПФ может увеличиваться риск развития нежелательных реакций, особенно нарушения функции почек и гиперкалиемии (см. раздел 4.8). В этих случаях необходимо тщательное наблюдение и контроль лабораторных показателей.

Гемодиализ

Во время гемодиализа АД может особенно чувствительно реагировать на блокирование AT_1- рецепторов вследствие снижения объема плазмы крови и активации РААС, в связи с этим пациентам, находящимся на гемодиализе, следует осторожно титровать кандесартан под тщательным контролем АД.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Стеноз почечной артерии

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом единственной почки препараты, оказывающие влияние на РААС, в частности ингибиторы АПФ, могут вызывать повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Подобные эффекты можно ожидать при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Пересадка почки

Клинический опыт применения кандесартана у пациентов, перенесших пересадку почки, ограничен.

Артериальная гипотензия

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии кандесартаном может развиться артериальная гипотензия. Как и при применении других препаратов, влияющих на РААС, причиной развития артериальной гипотензии у пациентов с артериальной гипертензией может быть уменьшение объема циркулирующей крови, которое наблюдается у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков. Поэтому в начале терапии следует соблюдать осторожность и, при необходимости, проводить коррекцию гиповолемии.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Не рекомендуется двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы путем комбинирования кандесартана цилексетила и алискирена, ввиду увеличения риска развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и изменения функции почек.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел 4.3.).

Общая анестезия и хирургия

У пациентов, получающих антагонисты ангиотензина II, во время проведения общей анестезии и при хирургических вмешательствах может развиться артериальная гипотензия в результате блокады РААС. Очень редко могут отмечаться случаи тяжелой артериальной гипотензии, требующей внутривенного введения плазмозамещающих растворов и/или вазопрессоров.

Стеноз аортального и митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При назначении кандесартана, как и других вазодилататоров, пациентам с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией или гемодинамически значимым стенозом аортального или митрального клапана следует соблюдать осторожность.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно резистентны к терапии гипотензивными препаратами, влияющими на РААС. В связи с этим кандесартан не рекомендуется назначать таким пациентам.

Гиперкалиемия

Клинический опыт применения других препаратов, влияющих на систему ренин-ангиотензин-альдостерон, показывает, что одновременное назначение кандесартана с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, или другими препаратами, которые могут увеличить содержание калия в крови (например, гепарин), может привести к развитию гиперкалиемии у пациентов с артериальной гипертензией.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии кандесартаном может развиваться гиперкалиемия. При назначении кандесартана пациентам с хронической сердечной недостаточностью рекомендуется регулярный контроль содержания калия в крови, особенно при совместном назначении с ингибиторами АПФ и калийсберегающими диуретиками.

Общие

Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция почек зависят преимущественно от активности РААС (например, пациенты с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии), особенно чувствительны к препаратам, действующим на РААС. Назначение подобных препаратов сопровождается у этих пациентов резкой артериальной гипотензией, азотемией, олигурией и реже – острой почечной недостаточностью. Возможность развития перечисленных эффектов не может быть исключена и при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II. Резкое снижение АД у пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями атеросклеротического генеза при применении любых антигипертензивных средств может приводить к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Вспомогательные вещества

Препарат Ордисс А содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат (см. раздел 4.3.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Амлодипин

Амлодипин может безопасно применяться для терапии артериальной гипертензии вместе с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ. У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин можно комбинировать с другими антиангинальными средствами, например, с нитратами пролонгированного или короткого действия, бета-адреноблокаторами.

В отличие от других БМКК клинически значимого взаимодействия амлодипина (III поколение БМКК) не было обнаружено при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе и с индометацином.

Возможно усиление антиангинального и гипотензивного действия БМКК при совместном применении с тиазидными и «петлевыми» диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами, а также усиление их гипотензивного действия при совместном применении с альфа1-адреноблокаторами, нейролептиками.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

Амлодипин может также безопасно применяться одновременно с антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

Однократный прием 100 мг *силденафила* у пациентов с эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и *аторвастатина* в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Симвастатин: одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводит к повышению экспозиции симвастатина на 77 %. В таких случаях следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь): амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

Противовирусные средства (ритонавир): увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе и амлодипина.

Нейролептики и изофлуран: усиление гипотензивного действия производных дигидропиридина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.

При совместном применении БМКК с *препаратами лития* (для амлодипина данные отсутствуют), возможно, усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Исследования одновременного применения амлодипина и *циклоспорина* у здоровых добровольцев и всех групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки, не проводились. Различные исследования взаимодействия амлодипина с циклоспорином у пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту, либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40 %. Следует принимать во внимание эти данные и контролировать концентрацию циклоспорина у этой группы пациентов при одновременном применении циклоспорина и амлодипина.

Не оказывает влияние на концентрацию в сыворотке крови *дигоксина* и его почечный клиренс.

Не оказывает существенного влияния на действие *варфарина* (протромбиновое время).

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

В исследованиях *in vitro* амлодипин не влияет на связывание с белками плазмы крови дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.

Грейпфрутовый сок: одновременный однократный прием 240 мг грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина. Тем не менее, не рекомендуется применять грейпфрутовый сок и амлодипин одновременно, так как при генетическом полиморфизме изофермента CYP3A4 возможно повышение биодоступности амлодипина и, вследствие этого, усиление гипотензивного эффекта.

Алюминий- или магнийсодержащие антациды: их однократный прием не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Ингибиторы изофермента CYP3A4: при одновременном применении дилтиазема в дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг у пациентов от 69 до 87 лет с артериальной гипертензией, отмечается повышение системной экспозиции амлодипина на 57 %. Одновременное применение амлодипина и эритромицина у здоровых добровольцев (от 18 до 43 лет) не приводит к значительным изменениям экспозиции амлодипина (увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 22 %). Несмотря на то, что клиническое значение этих эффектов до конца не ясно, они могут быть более ярко выражены у пожилых пациентов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол) могут приводить к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин и ингибиторы изофермента CYP3A4.

Кларитромицин: ингибитор изофермента CYP3A4. У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск снижения артериального давления. Пациентам, принимающим такую комбинацию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Индукторы изофермента CYP3A4: данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина нет. Следует тщательно контролировать артериальное давление при одновременном применении амлодипина и индукторов изофермента CYP3A4.

Такролимус: при одновременном применении с амлодипином есть риск увеличения концентрации такролимуса в плазме крови. Для того чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении с амлодипином, следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови пациентов и корректировать дозу такролимуса в случае необходимости.

Ингибиторы механистической мишени для рапамицина у млекопитающих (mTOR)

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус представляют собой субстраты изофермента CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию.

Кандесартана цилексетил

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с *ингибиторами АПФ* противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3. и 4.4.).

В фармакокинетических исследованиях было изучено сочетанное применение кандесартана с *гидрохлоротиазидом, варфарином, дигоксином, пероральными контрацептивами* (этинилэстрадиол/левоноргестрел), *глибенкламидом, нифедипином и эналаприлом*. Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия выявлено не было.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Кандесартан метаболизируется в печени в незначительной степени (изоферментом CYP2C9). Проведенные исследования по взаимодействию не выявили влияния препарата на *изоферменты CYP2C9 и CYP3A4*, действие на другие изоферменты системы цитохрома P450 не изучено.

Одновременное применение кандесартана с *другими гипотензивными средствами* потенцирует антигипертензивный эффект.

Опыт применения других лекарственных средств, действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, показывает, что сопутствующая терапия *калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий, и другими средствами, которые могут повышать содержание калия в сыворотке крови* (например, гепарин), может приводить к развитию гиперкалиемии.

При сочетанном назначении *препаратов лития* с ингибиторами АПФ сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и развитии токсических реакций. Подобные реакции могут встречаться и при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, в связи с чем рекомендуется контролировать концентрацию лития в сыворотке крови при комбинированном применении этих препаратов.

При одновременном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II и *нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)*, в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сутки) может отмечаться снижение антигипертензивного эффекта. Как и при применении ингибиторов АПФ, одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВП может увеличивать риск нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность, повышение содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, особенно у пожилых пациентов и у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и регулярно контролировать функцию почек после начала комбинированной терапии и периодически на фоне такой терапии.

Биодоступность кандесартана не зависит от приема пищи.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Ордисс А во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3.). Пациентки, принимающие препарат Ордисс А, должны быть предупреждены об этом до планирования беременности, чтобы они могли обсудить альтернативные варианты терапии со своим лечащим врачом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В случае диагностирования беременности терапия препаратом Ордисс А должна быть немедленно прекращена и, при необходимости, назначено альтернативное лечение.

Препараты, оказывающие прямое действие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, могут вызывать нарушения развития плода или оказывать негативное действие на новорожденного, вплоть до летального исхода, при применении препарата во время беременности. Известно, что терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II может вызывать нарушения развития плода (нарушение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитие осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Безопасность применения амлодипина во время беременности не установлена.

Лактация

Опыт применения препарата показывает, что амлодипин выделяется в женское грудное молоко. Среднее соотношение молоко/плазма для концентрации амлодипина составило 0,85 среди 31 кормящей женщины, которые страдали артериальной гипертензией, обусловленной беременностью и получали амлодипин в начальной дозировке 5 мг в сутки. Дозировка препарата при необходимости корректировалась (в зависимости от средней суточной дозы и веса: 6 мг и 98,7 мкг/кг соответственно). Предполагаемая суточная доза амлодипина, получаемая младенцем через грудное молоко составляет 4,17 мкг/кг.

В настоящее время неизвестно, проникает ли кандесартан в грудное молоко. Однако кандесартан выделяется из молока лактирующих крыс. В связи с возможным нежелательным действием на грудных детей, Ордисс А не должен применяться в период грудного вскармливания.

Фертильность

Не было выявлено влияния амлодипина на фертильность при исследовании на крысах.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние на способность управлять автомобилем или работать с техникой не изучалось, но фармакодинамические свойства препарата указывают на то, что подобное влияние отсутствует.

Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с техникой, поскольку во время лечения может возникать головокружение, сонливость и может наблюдаться повышенная усталость.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нежелательные реакции в ходе клинических исследований носили умеренный и преходящий характер и были сопоставимы по частоте с группой плацебо. Общая частота возникновения нежелательных реакций не зависела от дозы и возраста пациента. Частота случаев прекращения терапии в связи с нежелательными реакциями была сходной при применении кандесартана цилексетила (3,1 %) и плацебо (3,2 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций в таблицах раздела представлена в следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Амлодипин

Таблица 1

Нежелательные реакции при лечении амлодипином

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательная реакция**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения, тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Кожный зуд, сыпь (в т. ч. эритематозная, макулопапулезная сыпь, крапивница)
	Очень редко	Ангионевротический отек, мультиформная эритема
Нарушения метаболизма и питания	Очень редко	Гипергликемия
	Нечасто	Увеличение/снижение массы тела
Нарушения психики	Нечасто	Бессонница, лабильность настроения (в том числе тревожность), депрессия
	Редко	Спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Сонливость, головокружение, головные боли, повышенная утомляемость
	Нечасто	Астения, общее недомогание, гипестезия, парестезия, периферическая нейропатия, тремор, необычные сновидения, повышенная возбудимость, извращение вкуса
	Очень редко	Мигрень, повышенное потоотделение, апатия, ажитация, атаксия, амнезия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	Частота неизвестна	Экстрапирамидные нарушения
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах, нарушения зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Нечасто	Шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	Часто	Ощущение сердцебиения
	Очень редко	Нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцание предсердий), инфаркт миокарда, боль в грудной клетке
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Периферические отеки (лодыжек и стоп), «приливы» крови к коже лица
	Нечасто	Чрезмерное снижение АД
	Очень редко	Обморок, одышка, васкулит, ортостатическая гипотензия, развитие или усугубление течения ХСН
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Одышка, ринит, носовое кровотечение
	Редко	Кашель
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Боль в животе, тошнота
	Нечасто	Рвота, запор или диарея, метеоризм, диспепсия, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, жажда
	Редко	Гиперплазия десен, повышение аппетита
	Очень редко	Панкреатит, гастрит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Гепатит, желтуха (обусловленные холестазом), гипербилирубинемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Редко	Дерматит
	Очень редко	Алопеция, ксеродермия, холодный пот, нарушение пигментации кожи,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

		ангионевротический отек, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, фоточувствительность
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия, судороги мышц, миалгия, боль в спине, артроз
	Редко	Миастения
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, никтурия,
	Очень редко	Дизурия, полиурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Нарушение эректильной функции, гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Озноб, боль неуточненной локализации
	Очень редко	Паросмия
Лабораторные и инструментальные данные	Очень редко	Гипергликемия

В таблице ниже представлены нежелательные реакции, отмеченные на фоне применения кандесартана в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении. В объединенном анализе данных клинических исследований у пациентов с артериальной гипертензией описанные нежелательные реакции наблюдались с частотой хотя бы на 1% больше, чем в группе плацебо.

Кандесартан

Таблица 2

Нежелательные реакции при лечении кандесартаном

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательная реакция**
Инфекции и инвазии	Часто	Респираторные инфекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз
Нарушения метаболизма и питания	Очень редко	Гиперкалиемия, гипонатриемия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение/вертиго, головная боль
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень редко	Кашель
Желудочно-кишечные	Очень редко	Тошнота

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

нарушения		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Повышение активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени, гепатит
Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей	Очень редко	Ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Боль в спине
	Очень редко	Артралгия, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень редко	Нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов (см. раздел 4.4.)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Слабость

Лабораторные показатели

В целом, при применении кандесартана не было отмечено клинически значимых изменений стандартных лабораторных показателей. Как и при применении других средств, влияющих или действующих на РААС, может наблюдаться небольшое снижение гемоглобина. Наблюдалось увеличение концентрации креатинина и мочевины, увеличение содержания калия и уменьшение содержания натрия. Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) было отмечено несколько чаще при применении кандесартана в сравнении с плацебо (1,3 % против 0,5 %). При терапии кандесартаном обычно не требуется регулярного контроля лабораторных показателей. Однако у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется периодически контролировать содержание калия и концентрацию креатинина в сыворотке крови.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550 99 03

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Основным проявлением передозировки амлодипином является выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).

Анализ фармакологических свойств кандесартана позволяет предположить, что основным проявлением передозировки может быть клинически выраженное снижение АД и головокружение. Были описаны отдельные случаи передозировки кандесартана (до 672 мг кандесартана цилексетила), закончившиеся выздоровлением пациентов без тяжелых последствий.

Лечение

При развитии клинически выраженного снижения АД необходимо проводить симптоматическое лечение и контролировать состояние пациента. Уложить пациента на спину и приподнять ноги. При необходимости следует увеличить объем циркулирующей крови, например, путем внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида. В случае необходимости могут быть назначены симпатомиметические средства, промывание желудка, назначение активированного угля (особенно первые 2 ч после передозировки), поддержание функции сердечно-сосудистой системы, мониторинг показателей работы сердца и легких, контроль объема циркулирующей крови (ОЦК) и диуреза.

Для восстановления тонуса сосудов – применение сосудосуживающих средств (при отсутствии противопоказаний к их применению); для устранения последствий блокады кальциевых каналов – внутривенное введение глюконата кальция.

Гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II, комбинации; антагонисты рецепторов ангиотензина II и блокаторы кальциевых каналов.

Код АТХ: C09DB07

Механизм действия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препарат Ордисс А является комбинацией двух гипотензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом контроля артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией: *амлодипин* (производное дигидропиридина) – блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК) и *кандесартан* – антагонист рецепторов ангиотензина II. Комбинация этих компонентов приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым на фоне монотерапии каждым препаратом.

Амлодипин

Производное дигидропиридина – блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), оказывает гипотензивное и антиангинальное действие. Блокирует «медленные» кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Оказывает длительное дозозависимое гипотензивное действие. Гипотензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов. При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления (АД) на протяжении 24 ч (в положении больного «лежа» и «стоя»).

Кандесартан

Ангиотензин II – основной гормон ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, который играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний. Основными физиологическими эффектами ангиотензина II являются вазоконстрикция, стимуляция продукции альдостерона, регуляция водно-электролитного состояния и стимуляция клеточного роста. Все эти эффекты опосредованы взаимодействием ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами 1 типа (AT_1-рецепторы).

Фармакодинамические эффекты

Амлодипин

Ортостатическая гипотензия при применении амлодипина встречается достаточно редко. Амлодипин не вызывает снижения толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка. Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), тормозит агрегацию тромбоцитов, увеличивает скорость клубочковой фильтрации (СКФ), обладает слабым натрийуретическим действием. При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии. Не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови и может применяться при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

терапии пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Значимое снижение АД наблюдается через 6 – 10 ч, длительность эффекта – 24 ч.

Кандесартан

Кандесартан - селективный антагонист рецепторов ангиотензина II 1 типа (AT_1-рецепторов). Кандесартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который осуществляет превращение ангиотензина I в ангиотензин II и разрушает брадикинин; не влияет на АПФ и не приводит к накоплению брадикинина или субстанции Р. При сравнении кандесартана с ингибиторами АПФ развитие кашля реже встречалось у пациентов, получавших кандесартана цилексетил. Кандесартан не связывается с рецепторами других гормонов и не блокирует ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. В результате блокирования AT_1-рецепторов ангиотензина II происходит дозозависимое повышение активности ренина, концентрации ангиотензина I, ангиотензина II и снижение концентрации альдостерона в плазме крови.

Клиническая эффективность и безопасность

Амлодипин

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) (включая коронарный атеросклероз с поражением от одного сосуда и до стеноза 3-х и более артерий, атеросклероз сонных артерий), перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (ЧТКА) или у пациентов со стенокардией, применение амлодипина предупреждает развитие утолщения интимы-медии сонных артерий, снижает летальность от инфаркта миокарда, инсульта, ЧТКА, аорто-коронарного шунтирования, приводит к снижению числа госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), снижает частоту вмешательств, направленных на восстановление коронарного кровотока.

Не повышает риск смерти или развития осложнения и летальных исходов у пациентов с ХСН (III-IV функциональный класс по классификации NYHA) на фоне терапии дигоксином, диуретиками и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

У пациентов с ХСН (III-IV функциональный класс по классификации NYHA) неишемической этиологии при применении амлодипина существует вероятность возникновения отека легких.

Кандесартан

При артериальной гипертензии кандесартан вызывает дозозависимое длительное снижение артериального давления (АД). Антигипертензивный эффект препарата обусловлен снижением общего периферического сопротивления сосудов, без изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Не отмечалось случаев выраженной артериальной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

гипотензии после приёма первой дозы препарата, а также синдрома отмены (синдром «рикошета») после прекращения терапии.

Начало антигипертензивного действия после приема первой дозы кандесартана цилексетила обычно развивается в течение 2-х часов. На фоне продолжающейся терапии препаратом в фиксированной дозе максимальное снижение АД обычно достигается в течение 4 недель и сохраняется на протяжении лечения. Кандесартана цилексетил, назначаемый один раз в сутки, обеспечивает эффективное и плавное снижение АД в течение 24 часов с незначительными колебаниями АД в интервалах между приемами очередной дозы препарата. Применение кандесартана цилексетила совместно с гидрохлоротиазидом приводит к усилению антигипертензивного эффекта. Совместное применение кандесартана цилексетила и гидрохлоротиазида (или амлодипина) хорошо переносится.

Эффективность препарата не зависит от возраста и пола пациентов.

Кандесартана цилексетил увеличивает почечный кровоток и не изменяет или же повышает скорость клубочковой фильтрации, тогда как почечное сосудистое сопротивление и фильтрационная фракция снижаются. Прием кандесартана цилексетила в дозе 8–16 мг в течение 12 недель не оказывает негативного влияния на концентрацию глюкозы и липидный профиль у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Клиническое действие кандесартана цилексетила на показатель сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при приёме в дозе 8–16 мг (средняя доза 12 мг) один раз в сутки исследовалось в ходе рандомизированного клинического исследования с участием 4937 пожилых пациентов (возраст от 70 до 89 лет, 21 % пациентов в возрасте 80 лет и старше) с артериальной гипертензией мягкой и умеренной степени тяжести, получающих терапию кандесартана цилексетилом в среднем в течение 3,7 лет (исследование SCOPE — исследование когнитивных функций и прогноза у пожилых пациентов). Пациенты получали кандесартана цилексетил или плацебо, при необходимости, в комбинации с другими гипотензивными средствами. Оба режима терапии показали эффективное снижение систолического и диастолического АД (с 166/90 до 145/80 мм рт.ст. в группе пациентов, получавших кандесартан, и с 167/90 до 149/82 мм рт.ст. в контрольной группе) на фоне хорошей переносимости. Когнитивная функция и качество жизни сохранялись на хорошем уровне в обеих группах пациентов. Между этими двумя группами пациентов не наблюдалось статистически значимых различий частоты развития сердечно-сосудистых осложнений по первичной конечной точке, включающей сердечно-сосудистую смерть, развитие несмертельного инфаркта миокарда и несмертельного инсульта. Однако в группе пациентов, получавших кандесартан, риск развития несмертельного инсульта был на 28 %

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ниже, чем в контрольной группе (относительный риск = 0,72, 95 % доверительный интервал 0,53–0,99, p=0,04).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

Амлодипин

После приема внутрь амлодипин хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Средняя абсолютная биодоступность составляет 64–80 %, максимальная концентрация (C_{max}) в сыворотке крови определяется через 6–12 ч. Равновесные концентрации достигаются после 7–8 дней терапии. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина.

Средний объем распределения составляет 21 л/кг массы тела, что указывает на то, что большая часть амлодипина находится в тканях, а меньшая – в крови. Большая часть амлодипина, находящегося в крови (97,5 %), связывается с белками плазмы крови.

Кандесартана цилексетил

Кандесартана цилексетил является пролекарством для приема внутрь. Быстро превращается в активное вещество – кандесартан – посредством эфирного гидролиза при всасывании из пищеварительного тракта, прочно связывается с AT_1-рецепторами и медленно диссоциирует, не имеет свойств агониста. Абсолютная биодоступность кандесартана после приема внутрь раствора кандесартана цилексетила составляет около 40 %. Относительная биодоступность таблетированной формы по сравнению с раствором для приема внутрь составляет приблизительно 34 %. Таким образом, расчетная абсолютная биодоступность таблетированной формы препарата составляет 14 %. Максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}) достигается через 3–4 ч после приема таблетированной формы препарата. При увеличении дозы препарата в рекомендуемых пределах концентрация кандесартана повышается линейно. Фармакокинетические параметры кандесартана не зависят от пола пациента. Прием пищи не оказывает значимого влияния на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), т.е. пища существенно не влияет на биодоступность препарата. Связывание кандесартана с белками плазмы крови – более 99 %. Плазменный объем распределения (V_d) кандесартана составляет 0,1 л/кг.

Биотрансформация и элиминация

Амлодипин

Амлодипин подвергается медленному, но активному метаболизму в печени при отсутствии значимого эффекта «первичного прохождения» через печень. Метаболиты не обладают существенной фармакологической активностью.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

После однократного приема амлодипина период полувыведения ($T_{1/2}$) варьируется от 35 до 50 ч, при повторном применении $T_{1/2}$ составляет приблизительно 45 ч. Около 60 % принятой внутрь дозы выводится почками преимущественно в виде метаболитов, 10 % – в неизменном виде, а 20–25 % – через кишечник с желчью. Общий клиренс амлодипина составляет 0,116 мл/с/кг (7 мл/мин/кг, 00,42 л/ч/кг).

Кандесартан

Кандесартан, в основном, выводится из организма почками и через кишечник с желчью в неизмененном виде и лишь в незначительной степени метаболизируется в печени. Период полувыведения ($T_{1/2}$) кандесартана составляет приблизительно 9 ч. Кумуляции препарата в организме не наблюдается.

Общий клиренс кандесартана составляет около 0,37 мл/мин/кг, при этом почечный клиренс – около 0,19 мл/мин/кг. Почечная экскреция кандесартана осуществляется путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. При приеме внутрь радиоактивно-меченого кандесартана около 26 % от введенного количества выводится почками в виде кандесартана и 7 % в виде неактивного метаболита, тогда как в кале обнаруживается 56 % от введенного количества в виде кандесартана и 10 % в виде неактивного метаболита.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Амлодипин

Печеночная недостаточность

Удлинение $T_{1/2}$ у пациентов с печеночной недостаточностью предполагает, что при длительном применении кумуляция амлодипина в организме будет выше ($T_{1/2}$ – до 60 ч).

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина. Амлодипин проникает через гематоэнцефалический барьер. Не удаляется при гемодиализе.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов (старше 65 лет) выведение амлодипина замедлено ($T_{1/2}$ – 65 ч) по сравнению с пациентами молодого возраста, однако эта разница не имеет клинического значения.

Кандесартан

Почечная недостаточность

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек C_{max} и AUC кандесартана увеличивались на 50 % и 70 % соответственно, тогда как период полувыведения препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

не изменяется по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек C_{max} и AUC кандесартана увеличивались на 50 % и 110 %, соответственно, а период полувыведения препарата увеличивался в 2 раза. У пациентов, находящихся на гемодиализе, были выявлены такие же фармакокинетические параметры кандесартана, как у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

Печеночная недостаточность

В двух исследованиях с участием пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени отмечалось повышение среднего значения AUC кандесартана примерно на 20 % в одном исследовании и на 80 % - в другом. Опыт применения у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствует.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов (старше 65 лет) C_{max} и AUC кандесартана увеличиваются на 50 % и 80 %, соответственно, по сравнению с молодыми пациентами. Однако, гипотензивный эффект и частота развития нежелательных реакций при применении кандесартана не зависят от возраста пациентов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1.Перечень вспомогательных веществ

Ордисс А, 5 мг + 8 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Кукурузный крахмал

Кармеллоза кальция

Макрогол 8000

Гидроксипропилцеллюлоза (тип EXF)

Гидроксипропилцеллюлоза (тип LF)

Вода очищенная

Магния стеарат

Корпус капсулы:

Краситель хинолиновый желтый (Е104)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Титана диоксид (Е171)

Желатин

Ордисс А, 10 мг + 8 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Кукурузный крахмал

Кармеллоза кальция

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Макрогол 8000

Гидроксипропилцеллюлоза (тип EXF)

Гидроксипропилцеллюлоза (тип LF)

Вода очищенная

Магния стеарат

Корпус капсулы:

Краситель хинолиновый желтый (E104)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Титана диоксид (E171)

Желатин

Чернила:

Шеллак

Краситель железа оксид черный (E172)

Пропиленгликоль

Аммиака раствор концентрированный

Калия гидроксид

Этанол безводный

Изопропиловый спирт

1-Бутанол

Вода очищенная

Ордисс А, 5 мг + 16 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Кукурузный крахмал

Кармеллоза кальция

Макрогол 8000

Гидроксипропилцеллюлоза (тип EXF)

Гидроксипропилцеллюлоза (тип LF)

Вода очищенная

Магния стеарат

Корпус капсулы:

Краситель хинолиновый желтый (E104)

Титана диоксид (E171)

Желатин

Чернила:

Шеллак

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Краситель железа оксид черный (Е172)

Пропиленгликоль

Аммиака раствор концентрированный

Калия гидроксид

Этанол безводный

Изопропиловый спирт

1-Бутанол

Вода очищенная

Ордисс А, 10 мг + 16 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Кукурузный крахмал

Кармеллоза кальция

Макрогол 8000

Гидроксипропилцеллюлоза (тип EXF)

Гидроксипропилцеллюлоза (тип LF)

Вода очищенная

Магния стеарат

Корпус капсулы:

Титана диоксид (Е171)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4.Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 капсул в блистер из комбинированного материала ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги.

По 4 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.11.2023 № 22856
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020, Израиль.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел. +7 (495) 644 22 34, Факс +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ордисс А доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org.