

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ордисс, 8 мг, таблетки

Ордисс, 16 мг, таблетки

Ордисс, 32 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кандесартан

Ордисс, 8 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 8 мг кандесартана цилексетила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 43,725 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Ордисс, 16 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 16 мг кандесартана цилексетила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 87,45 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Ордисс, 32 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 16 мг кандесартана цилексетила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 174,90 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ указан в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Ордисс, 8 мг, таблетки

Капсулообразные таблетки розового цвета с риской на обеих сторонах. На одной стороне таблетки – гравировка «C|8», на другой – «8|C».

Таблетку можно разделить на две равные дозы.

Ордисс, 16 мг, таблетки

Капсулообразные таблетки розового цвета с риской и гравировкой «C|C» на одной стороне и гравировкой «16» на другой стороне.

Таблетку можно разделить на две равные дозы.

Ордисс, 32 мг, таблетки

Капсулообразные таблетки розового цвета с риской и гравировкой «C|C» на одной стороне и гравировкой «32» на другой стороне.

Таблетку можно разделить на две равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ордисс показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Артериальная гипертензия.
- Хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 40\%$) в качестве дополнительной терапии к ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или при непереносимости ингибиторов АПФ (см. раздел 5.1.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза препарата Ордисс составляет 8 мг один раз в сутки. Пациентам, которым требуется дальнейшее снижение артериального давления (АД), рекомендуется увеличить дозу до 16 мг один раз в сутки. Пациентам, которым не удалось достаточно снизить артериальное давление после 4 недель приема препарата Ордисс в дозе 16 мг в сутки, рекомендуется увеличить дозу до 32 мг один раз в сутки. Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 4 недель от начала лечения.

В случае если терапия препаратом Ордисс не приводит к снижению АД до оптимального уровня, рекомендуется изменить схему лечения.

Терапия должна корректироваться в соответствии с уровнем артериального давления.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста нет необходимости корректировать начальную дозу препарата.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) 30-80 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), включая пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза препарата составляет 4 мг/сут (½ таблетки по 8 мг). Дозу следует титровать в зависимости от терапевтического эффекта препарата.

Клинический опыт применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) или терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) ограничен (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести рекомендуется начать лечение с суточной дозы 4 мг один раз в сутки (½ таблетки по 8 мг). Возможно увеличение дозы при необходимости. Препарат Ордисс противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени и/или холестазом (см. раздел 4.3.).

Сопутствующая терапия

Применение препарата Ордисс совместно с диуретиками тиазидного типа (например, гидрохлоротиазид) может усилить антигипертензивный эффект препарата Ордисс.

Гиповолемия

Рекомендуемая начальная доза препарата Ордисс составляет 4 мг (½ таблетки по 8 мг) один раз в сутки.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Рекомендуемая начальная доза препарата Ордисс составляет 4 мг (½ таблетки по 8 мг) один раз в сутки. Повышение дозы до 32 мг один раз в сутки или до максимально переносимой дозы проводится путем ее удвоения с интервалами не менее 2 недель (см. раздел 4.4.).

Особые группы пациентов

Пациентам пожилого возраста и пациентам с нарушением функции почек, печени или гиповолемией не требуется изменение начальной дозы препарата.

Сопутствующая терапия

Препарат Ордисс можно назначать совместно с другими средствами, применяемыми при терапии хронической сердечной недостаточности, например, с ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, диуретиками и сердечными гликозидами (см. раздел 4.4. и 5.1.)

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Ордисс у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, один раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к кандесартану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

- Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Тяжелые нарушения функции печени и/или холестаза.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы 4.4. и 4.5.).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Для дозировок 8 мг, 16 мг

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин), двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, с гемодинамически значимым стенозом аортального и митрального клапана, после пересадки почки в анамнезе, у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и ишемической болезнью сердца (ИБС), гиперкалиемией, у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), с первичным гиперальдостеронизмом (отсутствует достаточное количество данных по клиническим исследованиям), гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Для дозировки 32 мг

У пациентов с выраженной почечной недостаточностью, у пациентов с ХСН, двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом аортального и митрального клапана, после пересадки почки в анамнезе, у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и ИБС, у пациентов со сниженным ОЦК, с гиперкалиемией, у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, с гипертрофической кардиомиопатией, с терминальной стадией почечной недостаточности (КК менее 15 мл/мин) и тяжелым нарушением функции печени и/или холестазом (клинический опыт применения ограничен), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Особые указания

Нарушение функции почек

На фоне терапии кандесартаном, как и при применении других препаратов, 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 (КК 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 (КК менее 15 мл/мин) ограничен. Таким пациентам следует осторожно подбирать дозу препарата кандесартан под тщательным контролем АД.

У пациентов с ХСН 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 ХСН не включались пациенты с концентрацией креатинина более 265 мкмоль/л (более 3 мг/дл).

Совместное применение с ингибиторами АПФ при хронической сердечной недостаточности

При применении кандесартана в комбинации с ингибиторами АПФ может увеличиваться риск развития НР, 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 АТ1-рецепторов, вследствие снижения объема плазмы крови и активации РААС. В связи с чем, пациентам, находящимся на гемодиализе, следует осторожно титровать препарат под тщательным контролем АД.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки препараты, оказывающие влияние на РААС, в частности ингибиторы АПФ, могут вызывать повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме 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 ХСН на фоне терапии кандесартаном может развиваться артериальная гипотензия. Как и при применении других препаратов, влияющих на РААС, причиной

развития артериальной гипотензии у пациентов с артериальной гипертензией может быть уменьшение ОЦК, как наблюдается у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков. Поэтому в начале терапии следует соблюдать осторожность и, при необходимости, проводить коррекцию гиповолемии.

Двойная блокада РААС при применении препаратов, содержащих алискирен

Не рекомендуется двойная блокада РААС путем комбинирования кандесартана 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 м² площади поверхности тела) (см. раздел 4.3) 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 рецепторов ангиотензина II, во время проведения общей анестезии и при хирургических вмешательствах может развиваться 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

При назначении кандесартана 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 РААС, показывает, что одновременное назначение кандесартана с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, или другими препаратами, которые могут увеличить содержание калия в плазме крови

(например, гепарин), может привести к развитию гиперкалиемии у пациентов с артериальной гипертензией.

У пациентов с ХСН на фоне терапии кандесартаном может развиваться гиперкалиемия. При назначении препарата пациентам с ХСН рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в крови, особенно при совместном назначении с ингибиторами АПФ и калийсберегающими диуретиками.

Общие

Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция почек преимущественно зависят от активности РААС (например, пациенты с тяжелой ХСН или 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 ИБС или цереброваскулярными заболеваниями атеросклеротического генеза при применении любых гипотензивных средств может приводить к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Вспомогательные вещества

Препарат Ордисс содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3 и 4.4). Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 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.

Кандесартан метаболизируется в печени в незначительной степени (изоферментом CYP2C9). Проведенные исследования по взаимодействию не выявили влияния кандесартана 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 РААС, 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 плазме крови при комбинированном применении этих препаратов.

При совместном 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 ОЦК. 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

Препарат Ордисс противопоказан (см.раздел 4.3.) к применению при беременности в связи с тем, что кандесартан оказывает прямое воздействие на РААС, может вызывать нарушения

развития плода или оказывать негативное воздействие на новорожденного, вплоть до летального исхода. Если беременность выявлена в период лечения препаратом Ордисс, необходимо немедленно отменить препарат. При планировании беременности необходимо перевести пациентку на адекватную альтернативную терапию, разрешенную для применения при беременности.

Новорожденные, матери которых принимали во время беременности препарат Ордисс, должны находиться под медицинским наблюдением из-за вероятности развития артериальной гипотензии.

Лактация

Неизвестно, проникает ли кандесартан в грудное молоко. Не следует применять препарат Ордисс во время грудного вскармливания. Следует прекратить грудное вскармливание при необходимости применения препарата у матери.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами не изучалось, но фармакодинамические свойства кандесартана указывают на то, что подобное влияние отсутствует.

При управлении транспортными средствами, механизмами и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, следует учитывать, что при применении препарата может наблюдаться головокружение и повышенная утомляемость.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Артериальная гипертензия

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

В ходе объединенного анализа данных проведенных исследований сообщалось о следующих нежелательных реакциях, часто ($> 1/100$) встречавшихся на фоне приема кандесартана. Описанные НР наблюдались с частотой хотя бы на 1 % больше, чем в группе плацебо. По этому определению наиболее часто отмечали головокружение/вертиго, головную боль и респираторные инфекции.

Табличное резюме нежелательных реакций

Далее представлены нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении.

Классификация частоты развития нежелательных реакций согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

Частота нежелательных реакций приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	Часто	Респираторные инфекции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень редко	Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Очень редко	Гиперкалиемия, гипонатриемия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	Головокружение/вертиго, головная боль
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Очень редко	Кашель
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Очень редко	Тошнота
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Очень редко	Повышение активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени или гепатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень редко	Ангioneвротический отек, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Часто	Боль в спине
	Очень редко	Артралгия, миалгия
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Очень редко	Нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов (см. раздел 4.4, подраздел «Особые указания»)
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Часто	Слабость

Лабораторные и инструментальные данные:

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 применении кандесартана 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.

Хроническая сердечная недостаточность

Нежелательные реакции, выявленные на фоне применения кандесартана у пациентов с ХСН, соответствовали фармакологическим свойствам препарата и зависели от состояния пациента. В ходе клинических исследований SHARM проводилось сравнение кандесартана в дозах до 32 мг (n=3803) с плацебо (n=3796), 21 % пациентов из группы кандесартана, и 16,1 % пациентов из группы плацебо прекратили лечение из-за возникновения нежелательных реакций. Наиболее часто встречавшимися нежелательными реакциями были гиперкалиемия, выраженное снижение АД и нарушение функции почек. Эти явления были более частыми у пациентов старше 70 лет, пациентов с сахарным диабетом или получающих другие препараты, влияющие на РААС, в частности, ингибитор АПФ и/или спиронолактон.

Далее представлены нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень редко	Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Часто	Гиперкалиемия
	Очень редко	Гипонатриемия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень редко	Головокружение, головная боль
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Часто	Выраженное снижение АД
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Очень редко	Кашель

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

Лабораторные и инструментальные данные

Повышение концентрации креатинина и мочевины, повышение содержания калия. Рекомендуется контролировать концентрацию креатинина и содержание калия 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

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети

«Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Анализ фармакологических свойств препарата позволяет предположить, что основным проявлением передозировки может быть клинически выраженное снижение АД,

головокружение. Были описаны отдельные случаи передозировки препарата (до 672 мг кандесартана), 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 ОЦК, например, путем в/в введения 0,9% раствора натрия хлорида. В случае необходимости можно применить симпатомиметические средства. Выведение кандесартана с помощью гемодиализа неэффективно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Код АТХ: C09CA06.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Ангиотензин II – основной гормон РААС, 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 гомеостаза и стимуляция клеточного роста. Все эти эффекты опосредованы взаимодействием ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами первого типа (AT₁-рецепторы).

Кандесартан – селективный антагонист рецепторов ангиотензина II 1 типа (AT₁-рецепторов). Кандесартан не ингибирует 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 кандесартан. Кандесартан не связывается с рецепторами других гормонов и не блокирует ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. В результате блокирования AT₁-рецепторов ангиотензина II происходит дозозависимое повышение активности ренина, концентрации ангиотензина I, ангиотензина II и снижение концентрации альдостерона в плазме крови.

Артериальная гипертензия

При артериальной гипертензии кандесартан вызывает дозозависимое длительное снижение АД. Антигипертензивный эффект кандесартана обусловлен снижением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) без изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Не отмечалось случаев выраженной артериальной гипотензии после приема первой дозы кандесартана, а также синдрома отмены (синдром «рикошета») после прекращения терапии.

Начало антигипертензивного действия после приема первой дозы кандесартана обычно развивается в течение 2-х часов. На фоне продолжающейся терапии кандесартаном в фиксированной дозе максимальное снижение АД обычно достигается в течение 4-х недель и сохраняется на протяжении лечения. Кандесартан, 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 совместно с гидрохлоротиазидом приводит к усилению антигипертензивного эффекта. Совместное применение кандесартана и гидрохлоротиазида (или амлодипина) хорошо переносится.

Эффективность кандесартана не зависит от возраста и пола пациентов.

Кандесартан увеличивает почечный кровоток и не изменяет или повышает скорость клубочковой фильтрации, тогда как почечное сосудистое сопротивление и фильтрационная фракция снижаются. Прием кандесартана 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 на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при приеме 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 кандесартаном в среднем в течение 3,7 лет (исследование SCOPE – исследование когнитивных функций и прогноза у пожилых пациентов). Пациенты получали кандесартан 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 нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта. Однако в группе пациентов, получавших кандесартан, риск развития нефатального инсульта был на 28 % ниже, чем в контрольной группе (относительный риск = 0,72, 95 % доверительный интервал 0,53-0,99, $p=0,04$).

Хроническая сердечная недостаточность

Согласно результатам программы клинических исследований CHARM (Кандесартан при хронической сердечной недостаточности – Оценка Снижения Уровня Смертности и Заболеваемости) с участием 7599 пациентов применение кандесартана (средняя доза составила 24 мг/сутки) приводило к снижению частоты смертельных исходов и необходимости в госпитализации по поводу ХСН и к улучшению систолической функции левого желудочка. Медиана длительности наблюдения составляла 37,7 месяцев.

В исследовании CHARM-Alternative ($n=2028$) у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≤ 40 %, не получавших ингибитор АПФ из-за непереносимости (в основном из-за кашля – 72 %), комбинированный критерий, включавший смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или первую госпитализацию по поводу ХСН, был значительно ниже в группе пациентов, получавших кандесартан, по сравнению с группой плацебо (соотношение рисков = 0,77, 95 % доверительный интервал 0,67-0,89, $p<0,001$). Снижение относительного риска составило 23 %. При этом было отмечено положительное влияние кандесартана и на каждую из составляющих этого комбинированного критерия. Применение кандесартана приводило к улучшению функционального класса ХСН по классификации NYHA ($p=0,008$).

В исследовании CHARM-Added ($n=2548$) у пациентов со сниженной ФВЛЖ ≤ 40 %, получавших ингибиторы АПФ, комбинированный критерий, включавший смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или первую госпитализацию по поводу ХСН, был значительно ниже в группе пациентов, получавших кандесартан, по сравнению с группой плацебо (соотношение рисков = 0,85, 95 % доверительный интервал 0,75-0,96, $p=0,011$), что соответствовало снижению относительного риска на 15 %. Применение кандесартана приводило к улучшению функционального класса ХСН по классификации NYHA ($p=0,020$).

В исследовании CHARM-Preserved ($n=3023$) у пациентов с ФВЛЖ $> 40\%$ не было выявлено статистически достоверных различий значения комбинированного критерия эффективности, который включал в себя частоту смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний или частоту первой госпитализации по поводу ХСН, в группах кандесартана и плацебо (соотношение рисков = 0,89, 95 % доверительный интервал 0,77-

1,03, $p=0,118$). При этом было отмечено положительное влияние кандесартана на одну из составляющих данного комбинированного критерия – снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН.

В объединенном анализе всех 3-х исследований программы CHARM не было получено достоверных различий частоты смертельных исходов от всех причин в группах кандесартана и плацебо (соотношение рисков = 0,91, 95 % доверительный интервал 0,83 - 1,00, $p=0,055$).

Снижение частоты смертельных исходов или частоты госпитализаций по поводу ХСН на фоне терапии кандесартаном не зависело от возраста, пола и сопутствующей терапии. Кандесартан также был эффективен у пациентов, принимавших бета-адреноблокаторы в сочетании с ингибиторами АПФ, при этом эффективность кандесартана не зависела от того, принимает ли пациент оптимальную дозу ингибитора АПФ или нет.

У пациентов с ХСН и ФВЛЖ ≤ 40 %, прием кандесартана способствовал снижению ОПСС и капиллярного давления в легких, повышению активности ренина и концентрации ангиотензина II в плазме крови, а также снижению уровня альдостерона.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Кандесартана цилексетил является пролекарством для приема внутрь. Быстро превращается в активное вещество – кандесартан – посредством эфирного гидролиза при всасывании из желудочно-кишечного 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 кандесартана по сравнению с раствором для приема внутрь составляет приблизительно 34 %. Таким образом, расчетная абсолютная биодоступность таблетированной формы кандесартана составляет 14 %.

Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается в среднем через 3-4 часа после приема таблетированной формы кандесартана. При увеличении дозы кандесартана в рекомендуемых пределах концентрация повышается линейно.

Прием пищи не оказывает значимого влияния на площадь под кривой «концентрация - время» (AUC), т.е. одновременный прием пищи существенно не влияет на биодоступность препарата.

Распределение

Кандесартан активно связывается с белками плазмы крови (> 99 %). Объем распределения кандесартана составляет 0,1 л/кг.

Биотрансформация

Кандесартан, в основном, выводится из организма почками и желчью в неизмененном виде, и лишь в незначительной степени метаболизируется в печени.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) кандесартана составляет приблизительно 9 ч. Кумуляция 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 неизмененном виде и 7 % – в виде неактивного метаболита, тогда как в кале обнаруживается 56 % от введенного количества в виде кандесартана и 10 % – в виде неактивного метаболита.

Пол

Фармакокинетические параметры кандесартана не зависят от пола пациента.

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 возникновения НР при применении кандесартана не зависят от возраста пациентов.

Почечная недостаточность

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек $C_{\max}$ и AUC кандесартана увеличивались на 50 % и 70 %, соответственно, тогда как $T_{1/2}$ кандесартана 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 $T_{1/2}$ кандесартана увеличивался в 2 раза. У пациентов, находящихся на гемодиализе, были выявлены такие же фармакокинетические параметры кандесартана, как у пациентов с 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 (см. раздел 4.2). Опыт применения у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствует.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ордисс, 8 мг, таблетки

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Полоксамер

Повидон-К30

Краситель железа оксид красный (E172)

Кармеллоза кальция

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Ордисс, 16 мг, таблетки

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Полоксамер

Повидон-К30

Краситель железа оксид красный (E172)

Кармеллоза кальция

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Ордисс, 32 мг, таблетки

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Полоксамер

Повидон-К30

Краситель железа оксид красный (E172)

Кармеллоза кальция

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Дозировка 8 мг

По 10 таблеток в блистеры из ОПА/А1/ПВХ/А1.

3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Дозировка 16 мг

По 10 таблеток в блистеры из ОПА/А1/ПВХ/А1.

3, 6 или 9 блистеров с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Дозировка 32 мг

По 10 таблеток в блистеры из ОПА/А1/ПВХ/А1.

3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку, 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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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