

ИНСТРУКЦИЯ

ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

РАСИЛЕЗ®

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарственного средства

- Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.
- Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.
- Это лекарственное средство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-003813/08

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Расилез®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН): алискирен

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Ядро таблетки:

внутренний слой - действующее вещество: алискирена гемифумарат (в пересчете на алискирен основание) 165,750/331,500 мг (150/300 мг);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 90,250/180,500 мг, кросповидон 14,200/28,400 мг, повидон 12,000/24,000 мг;

внешний слой - кросповидон 34,000/68,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая 17,000/34,000 мг, магния стеарат 5,000/10,000 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 1,800/3,600 мг;

Оболочка таблетки: оболочка Premix белая [титана диоксид (E171) 14,30%, макрогол (полиэтиленгликоль 4000) 7,15%, тальк 7,15%, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 71,40%] около 16,71/23,96 мг, оболочка Premix красная [железа оксид красный (E 172) 14,30%, макрогол (полиэтиленгликоль 4000) 7,15%, тальк 7,15%, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 71,40%] около 0,24/1,84 мг, оболочка Premix черная [железа оксид черный (E172) 14,30%, макрогол (полиэтиленгликоль 4000) 7,15%, тальк 7,15%, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 71,40%] около 0,05/0,20 мг).

ОПИСАНИЕ:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг: круглые, двояковыпуклые, с фаской, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, без риски, с надпечаткой «IL» на одной стороне и «NVR» на другой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг: овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-розового цвета, без риски, с надпечаткой «IU» на одной стороне и «NVR» на другой.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: ренина ингибитор.

КОД АТХ: C09XA02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Алискирен – высокоактивный при применении внутрь селективный ингибитор ренина непептидной природы.

Секреция ренина почками и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) происходит при уменьшении объема циркулирующей крови (ОЦК) и почечного кровотока по механизму отрицательной обратной связи. Ренин воздействует на ангиотензиноген, в результате чего образуется неактивный декапептид – ангиотензин I (АТ I), который с помощью ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и частично без его участия преобразуется в активный октапептид ангиотензин II (АТ II). АТ II является мощным вазоконстриктором, стимулирует высвобождение катехоламинов из мозгового вещества надпочечников и пресинаптических нервных окончаний, а также усиливает секрецию альдостерона и реабсорбцию ионов натрия, что в конечном итоге ведет к повышению артериального давления (АД).

Длительное повышение активности АТ II стимулирует выработку медиаторов воспаления и фиброза, что приводит к поражению органов-мишеней.

При повышении активности АТ II в плазме крови отмечается уменьшение секреции ренина по механизму отрицательной обратной связи.

Все препараты, ингибирующие РААС (включая ингибиторы ренина), подавляют отрицательную обратную связь, приводя к компенсаторному повышению концентрации ренина в плазме крови, что при лечении ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА II) приводит к повышению активности ренина плазмы крови, однако при лечении алискиреном эффекты отрицательной обратной связи нейтрализуются, в результате чего активность ренина плазмы крови снижается (у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в среднем на

50-80%). Активность АТ I и АТ II также снижается, как при монотерапии алискиреном, так и при комбинации его с другими гипотензивными препаратами.

Повышение активности ренина плазмы крови напрямую связано с увеличением риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

У пациентов с АГ при применении препарата Расилез® в дозе 150 и 300 мг 1 раз в сутки отмечается дозозависимое продолжительное снижение как систолического, так и диастолического АД в течение 24 часов, включая ранние утренние часы. При приеме препарата Расилез® 300 мг/сут отношение остаточного действия препарата к максимальному для диастолического АД составляет 98%.

Через 2 недели регулярного приема препарата отмечается снижение АД на 85-90% от максимального, антигипертензивный эффект сохраняется на достигнутом уровне в ходе длительного (до 1 года) применения.

После прекращения лечения препаратом Расилез® наблюдается постепенное возвращение АД к исходному уровню в течение нескольких недель, без развития синдрома «отмены» и повышения активности ренина плазмы крови.

Через 4 недели с момента отмены препарата Расилез® АД остается достоверно ниже в сравнении с плацебо.

При применении препарата впервые не наблюдается гипотензивной реакции (эффекта «первой дозы») и рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на вазодилатацию.

При применении препарата Расилез® в монотерапии и в комбинации с другими гипотензивными средствами чрезмерное снижение АД наблюдается в 0,1% и 1% случаев соответственно.

Комбинированная терапия препаратом Расилез® с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК) и диуретиками хорошо переносится пациентами и позволяет достичь дополнительного снижения АД. Частота развития «сухого» кашля достоверно ниже у пациентов, получавших комбинацию препарата Расилез® с ингибитором АПФ рамиприлом по сравнению с монотерапией рамиприлом (1,8% и 4,7% соответственно). При применении препарата Расилез® в комбинации с БМКК амлодипином в дозе 10 мг снижается частота возникновения периферических отеков по сравнению с монотерапией амлодипином (2,1% и 11,4% соответственно).

Монотерапия препаратом Расилез® при сопутствующем сахарном диабете позволяет достигать эффективного и безопасного снижения АД. У пациентов с сопутствующим

сахарным диабетом применение препарата Расилез® в комбинации с рамиприлом приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым на фоне монотерапии каждым препаратом в отдельности.

У пациентов с АГ, ожирением и недостаточным контролем АД на фоне монотерапии гидрохлоротиазидом дополнительное применение препарата Расилез® обеспечивает снижение АД, сопоставимое с комбинацией гидрохлоротиазида с ирбесартаном или амлодипином.

Выраженность антигипертензивного эффекта препарата не зависит от возраста, пола, расовой принадлежности и индекса массы тела.

У пациентов с имеющейся (или в анамнезе) АГ и компенсированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) стабильного течения, получавших стандартную терапию в связи с ХСН (ингибиторами АПФ или АРА II, бета-адреноблокаторами и для трети пациентов – антагонистами альдостерона), включение в стандартную терапию препарата Расилез® в дозе 150 мг/сут хорошо переносится. Концентрация мозгового натрийуретического пептида (МНП) снизилась на 25% в группе пациентов, получавших препарат Расилез® по сравнению с группой плацебо.

У пациентов с АГ, сахарным диабетом 2 типа и нефропатией, получавших лозартан в дозировке 100 мг и оптимизированную гипотензивную сопутствующую терапию, добавление препарата Расилез® в дозе 300 мг/сут ведет к клинически значимому снижению соотношения альбумин-креатинин в моче на 20% по сравнению с плацебо. Процент пациентов со снижением соотношения альбумин-креатинин в моче минимум на 50% по сравнению с исходным составляет 24,7% и 12,5% в группах препарата Расилез® и плацебо соответственно.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь время достижения максимальной концентрации (C_{max}) алискирена в плазме крови составляет 1-3 ч, абсолютная биодоступность - 2,6%. Одновременный прием пищи снижает C_{max} и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) алискирена, однако это не оказывает существенного влияния на фармакодинамику алискирена, поэтому алискирен можно принимать независимо от приема пищи. Повышение C_{max} и AUC алискирена имеет линейную зависимость от дозы алискирена в интервале от 75 до 600 мг. Равновесная концентрация алискирена в плазме крови достигается между 5 и 7 днем при ежедневном приеме 1 раз в сутки. При этом концентрация алискирена в крови в 2 раза превышает таковую после однократного

приема.

По данным доклинических исследований, основными компонентами системы, обеспечивающей всасывание алискирена в кишечнике и выделение его с желчью, являются белки группы Р-гликопротеина (кодируемого генами MDR1/Mdr1a/1b).

Распределение

После приема внутрь алискирен равномерно распределяется в организме. После внутривенного введения средний объем распределения в равновесном состоянии составляет около 135 л, что свидетельствует о значительном внесосудистом распределении алискирена. Алискирен умеренно связывается с белками плазмы крови (47-51%) независимо от концентрации.

Метаболизм и выведение

Средний период полувыведения алискирена составляет 40 ч (варьирует от 34 до 41 ч). Алискирен выводится главным образом в неизменном виде через кишечник (78%). Около 1,4% принятой внутрь дозы метаболизируется с участием изофермента CYP3A4. После приема внутрь около 0,6% алискирена выводится почками. После внутривенного введения средний плазменный клиренс составляет около 9 л/ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты в возрасте старше 65 лет

При применении алискирена у пациентов старше 65 лет коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты детского возраста

В исследовании фармакокинетики у 39 пациентов с АГ в возрасте от 6 до 18 лет, получавших алискирен в суточной дозе 2 мг/кг массы тела в виде мини-таблеток (содержащих 3,125 мг алискирена) не было выявлено отличий фармакокинетических параметров от таковых у пациентов старше 18 лет. Результаты данного исследования позволяют предположить, что возраст, вес или пол не оказывают какого-либо существенного влияния на системную биодоступность алискирена.

Результаты *in vitro* исследования генов MDR1 (кодирующих Р-гликопротеин) тканей человека позволяют предположить наличие зависимости степени «зрелости» данного белка от возраста и характера ткани. Показана высокая межиндивидуальная вариабельность уровня экспрессии мРНК (с разницей до 600 раз). Экспрессия мРНК и гена MDR1 была статистически ниже в ткани печени плода, новорожденного и детей в возрасте младше 23 месяцев.

Возраст, соответствующий «зрелому» гену MDR1 на данный момент не может быть

установлен. В связи с наличием «незрелого» гена MDR1 у детей возможен риск развития передозировки алискиреном.

Пациенты с нарушениями функции почек

Фармакокинетика алискирена изучалась у пациентов с нарушением функции почек различной степени тяжести. Показатели AUC и C_{max} алискирена у пациентов с нарушением функции почек после однократного применения и после достижения равновесной концентрации увеличивались в 0,8-2 раза в сравнении со здоровыми добровольцами. Однако корреляции между вышеуказанными изменениями и степенью нарушения функции почек не выявлено.

При изучении фармакокинетики алискирена у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью включая пациентов, находящихся на гемодиализе, или проходящих процедуру гемодиализа, было выявлено, что при однократном приеме 300 мг алискирена фармакокинетика препарата менялась незначительно. Продолжительность гемодиализа не оказывала влияния на фармакокинетику алискирена у пациентов данной категории.

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетика алискирена существенно не изменяется у пациентов с нарушением функции печени легкой, умеренной или тяжелой степени тяжести, поэтому нет необходимости в коррекции начальной дозы алискирена.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к алискирену или любому компоненту препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Одновременное применение препарата Расилез® с ингибиторами АПФ (иАПФ) и антагонистами рецептора ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.
- Анурия, нарушение функции почек тяжелой степени тяжести (КК менее 30 мл/мин и/или креатинин ≥ 150 мкмоль/л для женщин и ≥ 177 мкмоль/л – для мужчин).
- Возраст до 18 лет.
- Одновременный прием с мощными ингибиторами Р-гликопротеина – циклоспорином или итраконазолом.
- Наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с приемом алискирена.

- Наследственный и/или идиопатический ангионевротический отек.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Если у Вас одно из перечисленных заболеваний перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки (безопасность не установлена), сахарным диабетом, уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК), гипонатриемией, гиперкалиемией, у пациентов после трансплантации почки, пациентов, получающих препараты, способные повышать содержание калия в крови (в том числе нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), иАПФ, АРА II), у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) класса III-IV по классификации NYHA, а также при одновременном применении с фуросемидом и торасемидом у пациентов с ХСН.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Достаточных данных по безопасности применения препарата Расилез® у беременных нет. Применение во время беременности препаратов, оказывающих прямое влияние на РААС, может вызывать развитие патологии плода и новорожденного, а также приводить к их гибели. Препарат Расилез®, как и другие средства, оказывающие прямое воздействие на РААС, не следует применять при беременности и у женщин, планирующих беременность. Перед применением препаратов, влияющих на РААС, врачу следует проинформировать пациентку детородного возраста о возможности потенциального риска для плода при применении данных лекарственных средств во время беременности. При наступлении беременности в период лечения препаратом Расилез® прием препарата следует немедленно прекратить.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли алискирен в грудное молоко. Однако алискирен был обнаружен в молоке лактирующих крыс. Если прием препарата Расилез® необходим в период лактации, то грудное вскармливание необходимо прекратить.

Фертильность

В исследованиях репродуктивной токсичности у крыс не было выявлено нежелательного воздействия алискирена на фертильность. Отсутствуют данные о воздействии алискирена на фертильность у человека.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Расилез® можно применять независимо от приема пищи, как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами.

Рекомендуемая начальная доза препарата Расилез® составляет 150 мг 1 раз в сутки. Максимальный антигипертензивный эффект (85-90%) развивается через 2 недели после начала терапии в дозе 150 мг 1 раз в сутки. При недостаточном контроле АД доза может быть увеличена до 300 мг 1 раз в сутки.

Препарат Расилез® противопоказан к применению в комбинации с иАПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (см. раздел «Противопоказания»).

Применение у пациентов старше 65 лет

У пациентов старше 65 лет коррекции начальной дозы не требуется.

Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет

В связи с риском развития передозировки алискиреном, связанной с «незрелостью» системы Р-гликопротеина у пациентов данной категории, применение препарата Расилез® у детей в возрасте младше 6 лет противопоказано.

Поскольку безопасность и эффективность препарата Расилез® у детей и подростков (младше 18 лет) не установлены, препарат противопоказан у пациентов данной возрастной категории (см. раздел «Противопоказания»).

Применение у пациентов с нарушениями функции почек или печени

У пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести (при КК более 30 мл/мин) коррекции начальной дозы не требуется. Препарат противопоказан пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени.

У пациентов с нарушением функции печени от легкой до тяжелой степени тяжести не требуется коррекции начальной дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность применения препарата Расилез® оценивалась более чем у 7800 пациентов, включая 1200 пациентов, получавших терапию более 1 года. Частота нежелательных явлений (НЯ) не была связана с полом, возрастом, индексом массы тела или расовой принадлежностью.

При применении препарата в дозе до 300 мг общая частота НЯ была сходной с таковой при применении плацебо. Нежелательные явления в целом были умеренно выражены, носили временный характер и редко требовали прекращения терапии препаратом. Наиболее часто при применении препарата Расилез® у пациентов наблюдалась диарея. При применении препарата не отмечалось повышения частоты развития «сухого»

кашля, характерного для иАПФ.

В ходе клинических исследований в группе препарата Расилез® ангионевротический отек развивался редко (0,3%), частота его развития была сходна с таковой в группе плацебо (0,4%) или гидрохлоротиазида (0,2%).

Частота развития НЯ оценивалась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения. В пределах каждой группы частота побочных реакций представлены в порядке уменьшения значимости.

НЯ, отмечавшиеся при применении алискирена во время клинических исследований

Нарушение со стороны пищеварительной системы: часто – диарея.

Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь.

Лабораторные данные: часто – гиперкалиемия.

Гемоглобин и гематокрит: на фоне монотерапии алискиреном наблюдалось незначительное уменьшение концентрации гемоглобина и уменьшение гематокрита (в среднем на 0,05 ммоль/л и 0,16 об.% соответственно), не требовавшие отмены препарата. Уменьшение концентрации гемоглобина и уменьшение гематокрита наблюдаются также при применении других средств, влияющих на РААС, в частности, иАПФ и АРА II.

Содержание калия в сыворотке крови: на фоне монотерапии алискиреном у пациентов с артериальной гипертензией в редких случаях отмечалось незначительное повышение содержания калия в сыворотке крови. У пациентов с сахарным диабетом при применении алискирена с иАПФ, содержание калия в сыворотке крови повышалось чаще (5,5%).

НЯ, отмечавшиеся при применении алискирена в клинической практике, включая спонтанные сообщения и случаи, описанные в литературе

Поскольку спонтанные сообщения о НЯ поступают в добровольном порядке от популяции неопределенного размера, оценить частоту этих НЯ не представляется возможным (частота неизвестна)

Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей: тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, кожный зуд, покраснение кожи.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артралгия.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение.

Нарушения со стороны мочевыделительной системы: нарушения функции почек легкой и умеренной степени тяжести, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов: выраженное снижение артериального давления, периферические отеки.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушение функции печени, в том числе единичный случай развития фульминантного нарушения функции печени (связь с приемом препарата не может быть исключена).

Лабораторные данные: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, повышение активности «печеночных» ферментов.

Получено ограниченное количество данных исследования фармакокинетики алискирена у 39 детей с АГ в возрасте от 6 до 18 лет, которые позволяют предположить, что возраст, вес или пол не оказывают какого-либо существенного влияния на системную биодоступность алискирена, на основании чего ожидается, что частота, тип, и степень выраженности побочных эффектов у пациентов данной возрастной группы не отличаются от таковых у взрослых пациентов. В связи с риском развития передозировки алискиреном, связанной с «незрелостью» системы Р-гликопротеина у пациентов данной категории, применение препарата Расилез® у детей противопоказано.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеются ограниченные данные о передозировке препаратом. Наиболее вероятным и основным симптомом передозировки является выраженное снижение АД. В случае передозировки и развития симптоматической артериальной гипотензии следует проводить поддерживающую терапию.

В исследовании применения алискирена у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе или проходящих процедуру гемодиализа, диализный клиренс алискирена был низкий (< 2% дозы, принятой внутрь). Таким образом, гемодиализ неэффективен для выведения избытка алискирена из организма.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Вероятность взаимодействия алискирена с другими лекарственными средствами низкая. Не было выявлено клинически значимого взаимодействия алискирена с аценокумаролом, атенололом, целекоксибом, фенофибратом, пиоглитазоном, аллопуринолом, изосорбида 5-мононитратом, ирбесартаном, дигоксином, рамиприлом и гидрохлортиазидом, гипогликемическими средствами для приема внутрь и инсулином.

При применении алискирена с одним из указанных ниже препаратов возможно изменение C_{\max} или AUC алискирена: валсартан (снижение на 28%), метформин (снижение на 28%), амлодипин (повышение на 29%), циметидин (повышение на 19%).

При этом алискирен не оказывает значимого влияния на фармакокинетику аторвастатина, валсартана, метформина, амлодипина, и при их одновременном назначении изменения доз вышеперечисленных препаратов не требуется.

Взаимодействие на уровне цитохрома P450

Алискирен не ингибирует изоферменты цитохрома P450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и CYP3A) и не индуцирует изофермент CYP3A4. Поскольку алискирен в незначительной степени метаболизируется изоферментами цитохрома P450, клинически значимое влияние препарата Расилез® на биодоступность препаратов, являющихся индукторами или ингибиторами цитохрома P450 или метаболизирующихся с его участием, маловероятно.

Взаимодействие на уровне P-гликопротеина, кодируемого генами MDR1

Поскольку в исследованиях *in vitro* было установлено, что P-гликопротеин (мембранный переносчик молекул) играет важную роль в регуляции абсорбции и распределения алискирена, возможно изменение фармакокинетики последнего при одновременном применении с лекарственными средствами, ингибирующими P-гликопротеин (в зависимости от степени ингибирования).

Субстраты и слабые ингибиторы P-гликопротеина

Не установлено клинически значимого взаимодействия алискирена со слабо активными ингибиторами P-гликопротеина, такими, как атенолол, дигоксин, амлодипин и циметидин. При одновременном применении с аторвастатином (в дозе 80 мг) в равновесном состоянии отмечается повышение AUC и C_{\max} алискирена (в дозе 300 мг) на 50%.

Ингибиторы белков переносчиков органических анионов

Доклинические исследования свидетельствуют о том, что алискирен может являться

субстратом белков-переносчиков органических анионов, в связи с чем при одновременном применении алискирена с препаратами, являющимися ингибиторами указанных белков, возможно развитие лекарственного взаимодействия.

Умеренные ингибиторы Р-гликопротеина

При одновременном приеме умеренного ингибитора *Р-гликопротеина* кетоконазола (в дозе 200 мг) и алискирена (в дозе 300 мг) наблюдается повышение максимальной плазменной концентрации последнего и AUC на 80% (AUC и C_{max}). В экспериментальных исследованиях одновременный прием алискирена с кетоконазолом приводил к увеличению абсорбции алискирена в желудочно-кишечном тракте и уменьшению его выведения через кишечник с желчью. При однократном применении верапамила (в дозе 240 мг) вместе с алискиреном (в дозе 300 мг) отмечалось повышение AUC и C_{max} алискирена в 2 раза.

Изменения плазменной концентрации алискирена при одновременном применении с кетоконазолом или верапамилем ожидаются в диапазоне концентраций, определяемых при увеличении дозы алискирена в 2 раза. В контролируемых клинических исследованиях была продемонстрирована безопасность применения препарата в дозе 600 мг, то есть при увеличении максимальной рекомендуемой терапевтической дозы в 2 раза. Поэтому при применении алискирена вместе с кетоконазолом или верапамилем коррекции дозы алискирена не требуется.

Мощные ингибиторы Р-гликопротеина

При применении с таким высокоактивным ингибитором *Р-гликопротеина*, как циклоспорин (в дозах 200 и 600 мг), у здоровых добровольцев отмечалось повышение C_{max} и AUC алискирена (в дозе 75 мг) в 2,5 и 5 раз соответственно. У здоровых добровольцев при применении алискирена (в дозе 150 мг) вместе с итраконазолом (в дозе 100 мг) наблюдалось увеличение AUC и C_{max} алискирена в 6,5 и 5,8 раз соответственно.

В связи с этим не рекомендуется применять алискирен одновременно с мощными ингибиторами *Р-гликопротеина*.

Двойная блокада РААС

Одновременное применение алискирена с другими препаратами, влияющими на РААС, в том числе с ингибиторами АПФ и АРА II, приводит к увеличению частоты возникновения случаев выраженного снижения АД, гиперкалиемии, нарушения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Необходимо контролировать показатели АД, функции почек, а также содержание электролитов

плазмы крови при применении препарата Расилез® с другими препаратами, влияющими на РААС.

Фуросемид и торасемид

При одновременном применении алискирена (300 мг/сут) с фуросемидом (20 мг/сут) у здоровых добровольцев отмечалось снижение AUC и C_{\max} фуросемида на 28% и 49% соответственно.

У пациентов с сердечной недостаточностью одновременное применение алискирена (300 мг/сут) с фуросемидом (60 мг/сут) приводило к снижению AUC и C_{\max} фуросемида на 17% и 27% соответственно, а также к уменьшению выведения фуросемида почками на 29% в течение 24 часов после приема. Кроме того, экскреция натрия почками и объем мочи были снижены в течение первых 4 часов после приема на 31% и 24% соответственно по сравнению с применением фуросемида в монотерапии.

Учитывая возможное уменьшение системной биодоступности фуросемида, а также для предотвращения возможной задержки жидкости при применении алискирена одновременно с фуросемидом, в начале и в процессе лечения необходимо корректировать дозу фуросемида в зависимости от клинического эффекта.

Полученные к настоящему моменту клинические данные не указывают на то, что после начала одновременного применения с алискиреном доза торасемида нуждалась в увеличении. Выведение торасемида почками опосредовано белками-переносчиками органических анионов. Алискирен же выводится почками минимально, в моче обнаруживается только 6% принятой внутрь дозы. Однако, учитывая, что алискирен является субстратом белка-переносчика органических анионов 1A2 (OATP1A2), при одновременном применении с торасемидом он может снижать плазменную экспозицию последнего, нарушая его всасывание.

У пациентов, получающих алискирен с фуросемидом или торасемидом, рекомендовано контролировать клинические эффекты фуросемида и торасемида в начале одновременного применения и/или при коррекции дозы любого из одновременно применяемых препаратов во избежание изменения объема внеклеточной жидкости и возможной перегрузки сердца.

Калий и калийсберегающие диуретики

Учитывая опыт применения других препаратов, влияющих на РААС, следует с осторожностью применять алискирен вместе с солями калия, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли или любыми другими лекарственными средствами, способными повышать содержание калия в сыворотке

крови (например, гепарин).

Нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)

У пожилых пациентов, пациентов со сниженным ОЦК (включая пациентов на диуретической терапии), пациентов с нарушенной функцией почек одновременное применение НПВП с препаратами, влияющими на РААС, может привести к ухудшению функции почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности, в большинстве случаев обратимой. Антигипертензивный эффект препаратов, влияющих на РААС, может снижаться на фоне приема НПВП.

Варфарин

Влияние алискирена на фармакокинетику варфарина не изучалось.

Пищевое взаимодействие

Одновременный прием пищи (как с большим, так и с малым содержанием жиров) существенно снижает всасывание алискирена. Доступные на данный момент клинические данные не указывают на то, что при одновременном приеме алискирена с пищевыми продуктами или напитками может развиваться аддитивный эффект. Возможность уменьшения системной биодоступности алискирена в результате аддитивного эффекта при одновременном приеме с пищей не изучена, в связи с чем риск развития такого взаимодействия не может быть исключен. Следует избегать одновременного приема алискирена с фруктовым соком или напитками, содержащими растительные экстракты, в том числе, травяными чаями.

Грейпфрутовый сок

Не рекомендуется применять алискирен одновременно с грейпфрутовым соком, эффективность алискирена может быть снижена.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Риск симптоматической артериальной гипотензии

В начале лечения препаратом Расилез® у пациентов со сниженным ОЦК и/или гипонатриемией (в том числе на фоне высоких доз диуретиков), а также при применении препарата Расилез® в комбинации с другими препаратами, влияющими на РААС, возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии. Перед применением препарата следует провести коррекцию нарушений водно-электролитного баланса. У пациентов со сниженным ОЦК и/или гипонатриемией лечение должно проводиться под тщательным медицинским наблюдением.

Нарушения функции почек

Клинических исследований по применению препарата Расилез® у пациентов с артериальной гипертензией с нарушением функции почек тяжелой степени (концентрация креатинина ≥ 150 мкмоль/л для женщин и ≥ 177 мкмоль/л для мужчин и/или КК < 30 мл/мин), гемодиализом в анамнезе, нефротическим синдромом или реноваскулярной гипертензией не проводилось.

Применение алискирена в монотерапии и в комбинации с другими препаратами, влияющими на РААС, у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) противопоказано.

Стеноз почечных артерий

Нет данных по применению препарата Расилез® у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки. В связи с тем, что другие препараты, оказывающие влияние на РААС, могут вызывать увеличение концентрации мочевины и креатинина сыворотки крови у пациентов с двусторонним или односторонним стенозом почечной артерии, алискирен следует с осторожностью применять у пациентов данной категории.

Водно-электролитные нарушения

Как и другие препараты, оказывающие влияние на РААС, алискирен может повышать содержание калия, креатинина и мочевины в плазме крови. Повышение содержания калия в плазме крови может потенцироваться одновременным приемом других средств, влияющих на РААС, или приемом НПВП. Риск развития гиперкалиемии на фоне терапии алискиреном повышен у пациентов с сахарным диабетом.

Ухудшение функции почек может возникать у пациентов, получающих алискирен и другие препараты, влияющие на РААС, одновременно с НПВП, при наличии у них в анамнезе заболеваний почек, гиповолемии, сердечной недостаточности или патологии печени.

Для выявления возможных водно-электролитных нарушений рекомендован регулярный контроль электролитов плазмы крови, как в начале терапии препаратом Расилез®, так и периодически во время терапии.

Анафилактические реакции и ангионевротический отек

Сообщалось о случаях развития анафилактических реакций и ангионевротического отека на фоне терапии препаратами, содержащими алискирен. В контролируемых клинических исследованиях, ангионевротический отек на фоне терапии алискиреном развивался редко с частотой сравнимой с плацебо или применением гидрохлортиазида. Анафилактические реакции были выявлены при применении

препарата в клинической практике, частота их возникновения неизвестна. Необходимо с особой осторожностью применять алискирен у пациентов с предрасположенностью к реакциям гиперчувствительности.

Прием препарата следует немедленно прекратить при признаках аллергических реакций (например, при затруднении дыхания или глотания, отеках лица, губ, языка, конечностей) и принять необходимые терапевтические меры. В случае если отек затрагивает гортань и голосовые связки рекомендовано применение адреналина. Кроме того, необходимо оказание мер по обеспечению проходимости дыхательных путей.

Следует предупредить пациентов о необходимости информировать врача о любых проявлениях аллергических реакций.

Пациенты в возрасте младше 18 лет

Учитывая, что алискирен является субстратом системы белка-переносчика Р-гликопротеина, существует риск развития передозировки, связанной с «незрелостью» системы Р-гликопротеина у пациентов данной возрастной категории. Возраст, соответствующий «зрелому» гену MDR1 на данный момент не может быть установлен. В связи с вышесказанным, применение препарата Расилез® у детей в возрасте младше 6 лет противопоказано.

Существует ограниченное количество данных исследования фармакокинетики алискирена у 39 детей с АГ в возрасте от 6 до 18 лет, в связи с чем применение препарата Расилез® у пациентов данной возрастной категории противопоказано.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Влияние препарата Расилез® на способность управлять транспортными средствами и механизмами не изучалось. Однако, принимая во внимание риск развития головокружения во время лечения препаратом Расилез®, следует соблюдать осторожность при выполнении указанных видов деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг или 300 мг по 7 шт. в блистере. 1, 2, 4, 8, 12, 14 или 40 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Препарат не следует применять после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО: НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ ИЛИ НОВАРТИС ФАРМА С.П.А., ИТАЛИЯ/ NOVARTIS PHARMA AG, SWITZERLAND, MANUFACTURED BY NOVARTIS PHARMA STEIN AG, SWITZERLAND OR NOVARTIS FARMA S.P.A., ITALY.

АДРЕС:

ЛИХТШТРАССЕ 35 4056, БАЗЕЛЬ, ШВЕЙЦАРИЯ/ LICHTSTRASSE 35 4056, BASEL, SWITZERLAND

ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ПОЛУЧИТЬ ПО АДРЕСУ:

125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

Макарова Н.Л.

Руководитель отдела регистрации
ООО «Новартис Фарма»

Стародубова М.В.

Менеджер отдела регистрации
обращения лекарственных средств
ООО «Новартис Фарма»

