

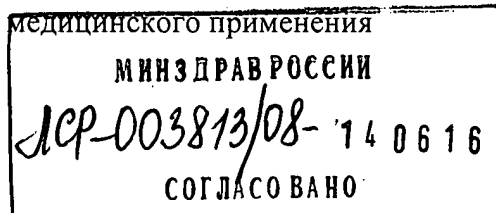
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РАСИЛЕЗ®

(алискирен)



Таблетки, покрытые пленочной оболочкой,

150 мг, 300 мг

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Новартис Фарма С.П.А., Италия

Изменение № 1

Дата внесения изменения " 14 06 16 20 г.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА <i>Фармакодинамика</i> 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	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА <i>Фармакодинамика</i> 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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>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).</p> <p>Длительное повышение активности АТ II стимулирует выработку медиаторов воспаления и фиброза, что приводит к поражению органов-мишеней.</p> <p>При повышении активности АТ II в плазме крови отмечается уменьшение секреции ренина по механизму отрицательной обратной связи.</p> <p>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</p>	<p>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).</p> <p>Длительное повышение активности АТ II стимулирует выработку медиаторов воспаления и фиброза, что приводит к поражению органов-мишеней.</p> <p>При повышении активности АТ II в плазме крови отмечается уменьшение секреции ренина по механизму отрицательной обратной связи.</p> <p>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</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>при комбинации его с другими гипотензивными препаратами.</p>	<p>при комбинации его с другими гипотензивными препаратами.</p>
<p>Повышение активности ренина плазмы крови напрямую связано с увеличением риска развития заболеваний сердечно-сосудистой ситемы.</p>	<p>Повышение активности ренина плазмы крови напрямую связано с увеличением риска развития заболеваний сердечно-сосудистой ситемы.</p>
<p>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%.</p>	<p>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%.</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>Через 4 недели с момента отмены препарата Расилез® АД остается достоверно ниже в сравнении с плацебо.</p>	<p>Через 4 недели с момента отмены препарата Расилез® АД остается достоверно ниже в сравнении с плацебо.</p>
<p>При применении препарата впервые не наблюдается гипотензивной реакции</p>	<p>При применении препарата впервые не наблюдается гипотензивной реакции</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>(эффекта «первой дозы») и рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на вазодилатацию.</p>	<p>(эффекта «первой дозы») и рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на вазодилатацию.</p>
<p>При применении препарата Расилез® в монотерапии и в комбинации с другими гипотензивными средствами чрезмерное снижение АД наблюдается в 0,1% и 1% случаев соответственно.</p>	<p>При применении препарата Расилез® в монотерапии и в комбинации с другими гипотензивными средствами чрезмерное снижение АД наблюдается в 0,1% и 1% случаев соответственно.</p>
<p>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).</p>	<p>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).</p>
<p>Монотерапия препаратом Расилез® при сопутствующем сахарном диабете позволяет достигать эффективного и безопасного снижения АД. У пациентов с сопутствующим сахарным диабетом</p>	<p>Монотерапия препаратом Расилез® при сопутствующем сахарном диабете позволяет достигать эффективного и безопасного снижения АД. У пациентов с сопутствующим сахарным диабетом</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>применение препарата Расилез® в комбинации с рамиприлом приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым на фоне монотерапии каждым препаратом в отдельности.</p>	<p>применение препарата Расилез® в комбинации с рамиприлом приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым на фоне монотерапии каждым препаратом в отдельности.</p>
<p>У пациентов с АГ, ожирением и недостаточным контролем АД на фоне монотерапии гидрохлортиазидом дополнительное применение препарата Расилез® обеспечивает снижение АД, сопоставимое с комбинацией гидрохлортиазида с ирбесартаном или амлодипином.</p>	<p>У пациентов с АГ, ожирением и недостаточным контролем АД на фоне монотерапии гидрохлортиазидом дополнительное применение препарата Расилез® обеспечивает снижение АД, сопоставимое с комбинацией гидрохлортиазида с ирбесартаном или амлодипином.</p>
<p>Выраженность антигипертензивного эффекта препарата не зависит от возраста, пола, расовой принадлежности и индекса массы тела.</p>	<p>Выраженность антигипертензивного эффекта препарата не зависит от возраста, пола, расовой принадлежности и индекса массы тела.</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>У пациентов с АГ, сахарным диабетом 2</p>	<p>У пациентов с АГ, сахарным диабетом 2</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>Фармакокинетика</p>	<p>Фармакокинетика</p>
<p><i>Абсорбция</i></p>	<p><i>Абсорбция</i></p>
<p>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 такую после однократного приема.</p>	<p>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 такую после однократного приема.</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>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).</p>	<p>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).</p>
<p><i>Распределение</i></p>	<p><i>Распределение</i></p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p><i>Метаболизм и выведение</i></p>	<p><i>Метаболизм и выведение</i></p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p><i>Фармакокинетика у особых групп пациентов</i></p>	<p><i>Фармакокинетика у особых групп пациентов</i></p>
<p><i>Пациенты в возрасте старше 65 лет</i></p>	<p><i>Пациенты в возрасте старше 65 лет</i></p>
<p>При применении алискирена у пациентов старше 65 лет коррекции дозы препарата</p>	<p>При применении алискирена у пациентов старше 65 лет коррекции дозы препарата</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>не требуется.</p> <p><i>Пациенты детского возраста</i></p> <p>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.</p> <p>Результаты <i>in vitro</i> 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.</p> <p>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.</p>	<p>не требуется.</p> <p><i>Пациенты детского возраста</i></p> <p>В исследовании фармакокинетики у 39 пациентов с АГ в возрасте от 6 до 17 лет, получавших алискирен в течение 8 дней в суточной дозе 2 мг/кг или 6 мг/кг массы тела в виде мини-таблеток (содержащих 3,125 мг алискирена), не было выявлено отличий фармакокинетических параметров от таковых у взрослых.</p> <p>Результаты данного исследования позволяют предположить, что возраст, вес или пол не оказывают какого-либо существенного влияния на системную биодоступность алискирена.</p> <p>Результаты <i>in vitro</i> 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.</p> <p>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.</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p><i>Пациенты с нарушениями функции почек</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p><i>Пациенты с нарушениями функции почек</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p><i>Пациенты с нарушением функции печени</i></p> <p>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.</p>	<p><i>Пациенты с нарушением функции печени</i></p> <p>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.</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ</p> <p>Препарат Расилез® можно применять независимо от приема пищи, как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами.</p> <p>Рекомендуемая начальная доза препарата Расилез® составляет 150 мг 1 раз в сутки.</p> <p>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.</p> <p>Препарат Расилез® противопоказан к применению в комбинации с иАПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p><i>Применение у пациентов старше 65 лет</i></p> <p>У пациентов старше 65 лет коррекции начальной дозы не требуется.</p> <p><i>Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет</i></p> <p>В связи с риском развития передозировки алискиреном, связанной с «незрелостью» системы Р-гликопротеина у пациентов данной категории, применение препарата Расилез® у детей в возрасте с 6 лет противопоказано.</p> <p>Поскольку безопасность и эффективность препарата Расилез® у детей и подростков (младше 18 лет) не установлены, препарат противопоказан у пациентов данной возрастной категории (см. раздел</p>	<p>СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ</p> <p>Препарат Расилез® можно применять независимо от приема пищи, как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами.</p> <p>Рекомендуемая начальная доза препарата Расилез® составляет 150 мг 1 раз в сутки.</p> <p>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.</p> <p>Препарат Расилез® противопоказан к применению в комбинации с иАПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p><i>Применение у пациентов старше 65 лет</i></p> <p>У пациентов старше 65 лет коррекции начальной дозы не требуется.</p> <p><i>Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет</i></p> <p>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 18 лет противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>«Противопоказания»).</p> <p><i>Применение у пациентов с нарушениями функции почек или печени</i></p> <p>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.</p> <p>У пациентов с нарушением функции печени от легкой до тяжелой степени тяжести не требуется коррекции начальной дозы.</p>	<p><i>Применение у пациентов с нарушениями функции почек или печени</i></p> <p>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.</p> <p>У пациентов с нарушением функции печени от легкой до тяжелой степени тяжести не требуется коррекции начальной дозы.</p>
<p>ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ</p>	<p>ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ</p>
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>При применении препарата не отмечалось повышения частоты развития «сухого»</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>При применении препарата не отмечалось повышения частоты развития «сухого»</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>кашля, характерного для иАПФ.</p> <p>В ходе клинических исследований в группе препарата Рацилез® ангионевротический отек развивался редко (0,3%), частота его развития была сходна с таковой в группе плацебо (0,4%) или гидрохлоротиазида (0,2%).</p> <p>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.</p> <p><u>НЯ, отмечавшиеся при применении алискирена во время клинических исследований</u></p> <p><i>Нарушение со стороны пищеварительной системы:</i> часто – диарея.</p> <p><i>Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей:</i> нечасто – кожная сыпь.</p> <p><i>Лабораторные данные:</i> часто – гиперкалиемия.</p> <p><i>Гемоглобин и гематокрит:</i> 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.</p> <p>Уменьшение концентрации гемоглобина и уменьшение гематокрита наблюдаются</p>	<p>кашля, характерного для иАПФ.</p> <p>В ходе клинических исследований в группе препарата Рацилез® ангионевротический отек развивался редко (0,3%), частота его развития была сходна с таковой в группе плацебо (0,4%) или гидрохлоротиазида (0,2%).</p> <p>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.</p> <p><u>НЯ, отмечавшиеся при применении алискирена во время клинических исследований</u></p> <p><i>Нарушение со стороны пищеварительной системы:</i> часто – диарея.</p> <p><i>Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей:</i> нечасто – кожная сыпь.</p> <p><i>Лабораторные данные:</i> часто – гиперкалиемия.</p> <p><i>Гемоглобин и гематокрит:</i> 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.</p> <p>Уменьшение концентрации гемоглобина и уменьшение гематокрита наблюдаются</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>также при применении других средств, влияющих на РААС, в частности, иАПФ и АРА II.</p> <p><i>Содержание калия в сыворотке крови:</i> 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%).</p> <p><u><i>НЯ, отмечавшиеся при применении алискирена в клинической практике, включая спонтанные сообщения и случаи, описанные в литературе</i></u></p> <p>Поскольку спонтанные сообщения о НЯ поступают в добровольном порядке от популяции неопределенного размера, оценить частоту этих НЯ не представляется возможным (частота неизвестна)</p> <p><i>Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей:</i> тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, кожный зуд, покраснение кожи.</p> <p><i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i> реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, крапивница.</p>	<p>также при применении других средств, влияющих на РААС, в частности, иАПФ и АРА II.</p> <p><i>Содержание калия в сыворотке крови:</i> на фоне монотерапии алискиреном у пациентов с АГ 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%).</p> <p><u><i>НЯ, отмечавшиеся при применении алискирена в клинической практике, включая спонтанные сообщения и случаи, описанные в литературе</i></u></p> <p>Поскольку спонтанные сообщения о НЯ поступают в добровольном порядке от популяции неопределенного размера, оценить частоту этих НЯ не представляется возможным (частота неизвестна)</p> <p><i>Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей:</i> тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, кожный зуд, покраснение кожи.</p> <p><i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i> реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, крапивница.</p> <p><i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипонатриемия.</i></p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p><i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</i> артралгия.</p>	<p><i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</i> артралгия.</p>
<p><i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> головокружение.</p>	<p><i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> головокружение.</p>
<p><i>Нарушения со стороны мочевыделительной системы:</i> нарушения функции почек легкой и умеренной степени тяжести, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность.</p>	<p><i>Нарушения со стороны мочевыделительной системы:</i> нарушения функции почек легкой и умеренной степени тяжести, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность.</p>
<p><i>Нарушения со стороны сосудов:</i> выраженное снижение артериального давления, периферические отеки.</p>	<p><i>Нарушения со стороны сосудов:</i> выраженное снижение АД, периферические отеки.</p>
<p><i>Нарушения со стороны пищеварительной системы:</i> тошнота, рвота.</p>	<p><i>Нарушения со стороны пищеварительной системы:</i> тошнота, рвота.</p>
<p><i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i> нарушение функции печени, в том числе единичный случай развития фульминантного нарушения функции печени (связь с приемом препарата не может быть исключена).</p>	<p><i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i> нарушение функции печени, в том числе единичный случай развития фульминантного нарушения функции печени (связь с приемом препарата не может быть исключена).</p>
<p><i>Лабораторные данные:</i> повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, повышение активности «печеночных» ферментов.</p>	<p><i>Лабораторные данные:</i> повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, повышение активности «печеночных» ферментов.</p>
<p>Получено ограниченное количество данных исследования фармакокинетики алискирена у 39 детей с АГ в возрасте от 6 до 18 лет, которые позволяют</p>	<p><u>НЯ, отмечавшиеся при применении алискирена в клинических исследованиях у пациентов в возрасте от 6 до 18 лет</u></p> <p>Безопасность алискирена исследована у 267 детей с АГ в возрасте от 6 до 17 лет, в т.ч. 208 пациентов, которые получали алискирен в течение 52 недель.</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>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.</p>	<p>Наиболее частыми НЯ у пациентов в возрасте от 6 до 17 лет являлись: головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции. Частота, тип, и степень выраженности побочных эффектов у пациентов данной возрастной группы в целом были схожи с таковыми у взрослых пациентов с АГ. По данным оценки нейрокогнитивного и физического развития у пациентов данной возрастной группы не выявлено клинически значимого нежелательного воздействия терапии алискиреном продолжительностью вплоть до одного года.</p>
<p>В связи с риском развития передозировки алискиреном, связанной с «незрелостью» системы Р-гликопротеина у пациентов данной категории, применение препарата Расилез® у детей противопоказано.</p> <p><i>Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.</i></p>	<p>В связи с риском развития передозировки алискиреном, связанной с «незрелостью» системы Р-гликопротеина у пациентов данной категории, применение препарата Расилез® у детей противопоказано.</p> <p><i>Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.</i></p>
<p>ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ</p> <p><i>Риск симптоматической артериальной гипотензии</i></p> <p>В начале лечения препаратом Расилез® у пациентов со сниженным ОЦК и/или гипонатриемией (в том числе на фоне высоких доз диуретиков), а также при</p>	<p>ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ</p> <p><i>Риск симптоматической артериальной гипотензии</i></p> <p>В начале лечения препаратом Расилез® у пациентов со сниженным ОЦК и/или гипонатриемией (в том числе на фоне высоких доз диуретиков), а также при</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p><i>Нарушения функции почек</i></p>	<p><i>Нарушения функции почек</i></p>
<p>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.</p>	<p>Клинических исследований по применению препарата Расилез® у пациентов с АГ 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.</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p><i>Стеноз почечных артерий</i></p>	<p><i>Стеноз почечных артерий</i></p>
<p>Нет данных по применению препарата Расилез® у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии</p>	<p>Нет данных по применению препарата Расилез® у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p><i>Водно-электролитные нарушения</i></p>	<p><i>Водно-электролитные нарушения</i></p>
<p>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.</p>	<p>Как и другие препараты, оказывающие влияние на РААС, алискирен может повышать содержание калия, концентрации 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.</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>Для выявления возможных водно-электролитных нарушений рекомендован регулярный контроль электролитов плазмы крови, как в начале терапии препаратом Расилез[®], так и периодически</p>	<p>Для выявления возможных водно-электролитных нарушений рекомендован регулярный контроль электролитов плазмы крови, как в начале терапии препаратом Расилез[®], так и периодически</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>во время терапии.</p> <p><i>Анафилактические реакции и ангионевротический отек</i></p> <p>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 гидрохлоротиазида. 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.</p> <p>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.</p> <p>Следует предупредить пациентов о необходимости информировать врача о любых проявлениях аллергических</p>	<p>во время терапии.</p> <p><i>Анафилактические реакции и ангионевротический отек</i></p> <p>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 гидрохлоротиазида. 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.</p> <p>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.</p> <p>Следует предупредить пациентов о необходимости информировать врача о любых проявлениях аллергических</p>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<p>реакций.</p> <p><i>Пациенты в возрасте младше 18 лет</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>реакций.</p> <p><i>Пациенты в возрасте младше 18 лет</i></p> <p>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 18 лет противопоказано.</p>



Иванов В.А.
 Менеджер по регуляторным проектам
 ООО «Новартис Фарма»