

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

RASILEZ
(RASILEZ®)

Склад:

діюча речовина: aliskiren;

1 таблетка містить 165,75 або 331,5 мг аліскірену геміфумарату в перерахуванні на 150 або 300 мг аліскірену основи відповідно;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон, кросповідон, магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний, поліетиленгліколь (макрогол) 4000, тальк, гіпромелоза, титану діоксид (E 171), оксид заліза чорний (E 172), оксид заліза червоний (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Інгібітор реніну. Код АТС C09X A02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до одного з інгредієнтів препарату або до активної речовини.

Вагітність. Період годування груддю. Дитячий вік до 18 років.

Спосіб застосування та дози.

Артеріальна гіпертензія.

Початкова рекомендована доза Расілезу становить 150 мг один раз на добу.

Для пацієнтів, артеріальний тиск яких адекватно не контролюється, доза може бути підвищена до 300 мг на добу.

Суттєвий антигіпертензивний ефект розвивається впродовж 2 (від 85 до 90 %) тижнів після початку терапії при дозі 150 мг на добу.

Расілез можна застосовувати як монотерапію або в комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами.

Расілез застосовується незалежно від прийому їжі.

Пацієнти літнього віку. Для літніх пацієнтів (старше 65 років) коригування початкової дози не потрібно.

Пацієнти з порушеннями функції нирок. Для пацієнтів з порушеннями функції нирок (від легкого до вираженого ступеня тяжкості) коригування початкової дози не потрібно.

Пацієнти з порушеннями функції печінки. Для пацієнтів з порушеннями функції печінки (від легкого до вираженого ступеня тяжкості) коригування початкової дози не потрібно.

Побічні реакції.

Безпеку Расілезу оцінювали у більше ніж 7800 пацієнтів, серед яких 2300 пацієнтів застосовували препарат більше 6 місяців, а більше ніж 1200 пацієнтів – більше року. Вираженість побічних явищ не пов'язана зі статтю, віком, масою тіла, расою або етнічністю. Лікування Расілезом добре переносилося при загальній вираженості побічних явищ, близькій до плацебо, при дозах до 300 мг. Побічні ефекти бувають зазвичай слабкі і транзиторні, і рідко вимагають припинення лікування. Напоширенішою побічною реакцією є діарея.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Для Расілезу не характерне підвищення випадків сухого кашлю, що є типовим для інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Рівень вираженості кашлю аналогічний у пацієнтів, які отримували плацебо (0,6 %) і Расілез (0,9 %). При лікуванні Расілезом відмічали появу ангіоневротичного набряку, який виникав рідко порівняно з лікуванням плацебо або гідрохлоротіазидом. Пацієнти повинні припинити лікування і повідомляти лікаря при виникненні будь-яких алергічних реакцій, особливо таких, як затруднення дихання і ковтання, набряк обличчя, кінцівок, очей, губ, язика.

Побічні реакції розташовані в порядку зменшення частоти виникнення та класифіковані як: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені ($\geq 1/100 < 1/10$); непоширені ($\geq 1/1000 < 1/100$); рідко поширені ($\geq 1/10000 < 1/1000$); дуже рідко поширені ($< 1/10000$), включаючи поодинокі повідомлення.

Шлунково-кишкові розлади: поширені – діарея.

Порушення з боку шкіри і підшкірної тканини: непоширені – висип.

Лабораторні показники. У контрольованих клінічних випробуваннях із застосуванням Расілезу значні зміни стандартних лабораторних показників рідко були пов'язані із застосуванням препарату. У клінічних випробуваннях у пацієнтів, хворих на гіпертензію, Расілез не спричиняв клінічно значущого впливу на показники загального холестерину, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (натщесерце), глюкози (натщесерце) або сечової кислоти.

Гемоглобін і гематокрит. Спостерігалось невелике зниження гемоглобіну і гематокриту (середнє зниження приблизно на 0,05 ммоль/л та 0,16 об'ємних відсотків відповідно). У жодного з пацієнтів не припинялось лікування у зв'язку з анемією. Такий ефект також спостерігали при застосуванні інших препаратів, що діють на систему ренін-ангіотензин, таких як інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину.

Калій сироватки. У пацієнтів з есенціальною гіпертензією, які отримували монотерапію Расілезом, підвищення рівня калію в сироватці були мінімальними і поодинокими (0,9 % порівняно з 0,6 % для плацебо). Проте в одному дослідженні, в якому Расілез застосовували у комбінації з інгібітором АПФ у пацієнтів, хворих на діабет, підвищення калію в сироватці було поширеним (5,5 %). Тому пацієнтам, хворим на діабет, які застосовують Расілез, як і при застосуванні інших препаратів, що впливають на ренін-ангіотензин-систему (РАС), рекомендується рутинний контроль електролітів і стану функції нирок.

Передозування.

Дані щодо передозування обмежені. Найхарактернішими проявами передозування може бути гіпотензія, обумовлена антигіпертензивним ефектом аліскірену. При виникненні симптоматичної гіпотензії застосовується симптоматична терапія.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Оскільки спеціальні клінічні дослідження не проводилися, аліскірен не рекомендований для застосування при вагітності або жінкам, які планують завагітніти.

Лікар, який призначає аліскірен, як і будь-який препарат, що діє на ренін-ангіотензин систему (РАС), повинен проінформувати жінок дітородного віку про потенційний ризик таких препаратів при вагітності. При встановленні вагітності застосування Расілезу необхідно припинити якнайшвидше.

Не встановлено, чи проникає аліскірен в молоко людини. Із-за потенційного побічного впливу на новонародженого застосування Расілезу не рекомендується у жінок в період годування груддю.

Діти.

Безпека та ефективність Расілезу у дітей віком до 18 років не вивчалися, тому препарат не рекомендується застосовувати для лікування дітей.

Особливості застосування.

Пацієнти зі зниженим вмістом натрію і/або зниженим внутрішньосудинним об'ємом.

У пацієнтів зі значним зниженням вмісту солей і/або зниженням внутрішньосудинного об'єму (наприклад, при застосуванні високих доз діуретиків) після початку лікування Расілезом може наступити симптоматична гіпотензія. Перед початком застосування Расілезу цей стан слід відкоригувати або починати лікування під ретельним медичним контролем.

Порушення функції нирок. У клінічних дослідженнях не вивчався вплив Расілезу на пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію з тяжкими порушеннями функції нирок (креатинін ≥ 150 мкмоль/л для жінок і ≥ 177 мкмоль/л - для чоловіків і/або встановленою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв), а також на пацієнтів, яким проводився діаліз, з нефротичним синдромом або з нефроваскулярною гіпертензією. Із-за обмеженості інформації про безпеку Расілезу, необхідна обережність при його застосуванні у хворих даного контингенту. Відомо, що інші препарати, які впливають на систему РАС, можуть у вищезазначених пацієнтів підвищувати рівень калію, сироваткового креатиніну і азоту сечовини в крові, тому аналогічний ефект можна передбачити і при застосуванні Расілезу.

Стеноз ниркових артерій. Дані про застосування Расілезу у пацієнтів з однією або двома стенозами ниркової артерії або зі стенозом артерії єдиної нирки відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Дослідження щодо впливу аліскірену на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводились

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Расілез має невелику здатність до взаємодії з іншими медичними препаратами.

У клінічних фармакокінетичних дослідженнях були досліджені аценокумарол, атенолол, цефекоксид, фенофібрат, піоглітазон, алопуринол, ізосорбід-5-мононітрат, ірбесартан, дигоксин, раміприл і гідрохлоротіазид. Взаємодія з ними не встановлена.

Сумісне введення аліскірену з наступними препаратами призводить до зміни від 20 до 30 % пікових концентрацій (C_{max}) або площі під фармакокінетичною кривою (AUC) аліскірену: введення з валсартаном призводить до зниження на 28 %, з метформіном - зниження на 28 %, з амлодипіном - підвищення на 29 %, з циметидином - підвищення на 19 %. Сумісне введення аліскірену істотно не впливає на фармакокінетику аторвастатину, валсартану, метформіну або амлодипіну. Тому при сумісному введенні з аліскіреном вищезазначених препаратів не вимагається корекції їх дози.

СYP450 взаємодії. Аліскірен не інгібує ізоферменти СYP 450 (СYP1A2, 2C8, 2C9, 2C29, 2D6, 2E1 і СYP3A). Аліскірен не індукуює СYP3A4. Аліскірен мінімально метаболізується ферментами цитохрому P₄₅₀. Тому очікують, що аліскірен не впливає на системний метаболізм речовин, які інгібують, індукують або метаболізуються даними ферментами.

P-глікопротеїн взаємодії. Множинна лікарська резистентність ген1/1a/1b (MDR1/Mdr1a/1b) до P-глікопротеїну (Pgp) була встановлена як головна система, залучена до абсорбції та диспозиції аліскірену в доклінічних вивченнях. Потенціал для взаємодій субстанцій з Pgp ймовірно залежатиме від ступеня інгібування цього транспортера.

P-глікопротеїн субстрати та слабкопомірні інгібітори. Ніяких суттєвих взаємодій з атенололом, дигоксином, амлодипіном та циметидином не спостерігалось.

P-глікопротеїн потужні інгібітори. При введенні аліскірену (300 мг) з аторвастатином (80 мг) рівноважні C_{max} або AUC аліскірену зростають на 50 %. Сумісне застосування кетоконазолу (200 мг) з аліскіреном (300 мг) призводило до 80 % збільшення рівня аліскірену в плазмі (AUC і C_{max}). Доклінічні вивчення показують, що сумісне застосування аліскірену і кетоконазолу збільшує гастроінтестинальну абсорбцію аліскірену і зменшує виділення з жовчю. Зміна в плазмі рівнів аліскірену у присутності аторвастатину або кетоконазолу була очікувана в межах рівня, який був би досягнутий, якби доза аліскірену була подвоєна. Було виявлено, що аліскірен в дозах до 600 мг або вдвічі вище рекомендованої терапевтичної дози добре переносився в контрольованих клінічних випробуваннях. Тому проводити корекцію дози аліскірену не має необхідності.

R-глікопротеїн високопотужні інгібітори.

Вивчення взаємодії одноразової дози, яке проводилося на здорових добровольцях, показало, що циклоспорин (200 та 600 мг) збільшує C_{\max} аліскірену (75 мг) приблизно в 2,5 рази і AUC- приблизно у 5 разів. Тому, сумісне застосування обох речовин не рекомендовано.

Фуросемід. При сумісному застосуванні аліскірену з фуросемідом AUC і C_{\max} фуросеміду знижуються на 28 % і 49 % відповідно. Тому на початку корекції терапії фуросемідом рекомендується проводити контроль клінічних ефектів, щоб уникнути можливого зниження виведення.

Калій та калійзберігаючі діуретичні засоби. Враховуючи досвід застосування калію та калійзберігаючих діуретичних засобів з іншими препаратами, які впливають на РАС, одночасне застосування аліскірену з вищезазначеними засобами може призвести до зростання калію в сироватці крові. До таких засобів належать: калійзберігаючі діуретики, добавки до їжі з калієм або замінники солі, які містять калій. Рекомендується бути обережними, якщо сумісне введення є необхідним.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Аліскірен є активним при оральному застосуванні, непептидним, могутнім і селективним інгібітором реніну у людини. Аліскірен специфічно досягає РАС, блокуючи тим самим перетворення ангіотензину на ангіотензин I і знижуючи рівні активності реніну плазми (АРП), ангіотензину I і ангіотензину II.

Ренін виводиться нирками у відповідь на зниження об'єму крові і ренальної перфузії. Цей відгук ініціює цикл, який включає РАС і гомеостатичний зворотний зв'язок. Ренін розщеплює ангіотензиноген з утворенням неактивного декапептиду ангіотензину I (Ang I). Ang I переходить в активний октапептид ангіотензин II (Ang II) за допомогою АПФ. Ang II є могутнім вазоконстриктором, який забезпечує вивільнення катехоламінів з мозкової речовини надниркових залоз і пресинаптичних нервових закінчень. Він також підсилює секрецію альдостерону і реабсорбцію натрію. Спільно дані ефекти призводять до підвищення артеріального тиску. Хронічне зростання Ang II призводить до експресії маркерів і медіаторів запалення і фіброзу, які обумовлюють ураження органів. Ang II також інгібує вивільнення реніну, що чинить негативний зворотний ефект на систему. Зростання АРП призводить до підвищення серцево-судинних ризиків у пацієнтів з гіпертензією та нормотензією.

Всі агенти, які інгібують дану систему, включаючи інгібітори реніну, пригнічують негативний зворотний зв'язок, призводячи до компенсаторного підвищення концентрації реніну в плазмі. Коли таке підвищення виникає при лікуванні інгібіторами АПФ і блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА), воно супроводжується підвищенням рівнів АРП. При лікуванні аліскіреном ефекти зворотного зв'язку нейтралізуються. В результаті цього при застосуванні аліскірену як монотерапії або в комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами знижуються рівні АРП, Ang I і Ang II.

Лікування Расілезом знижує АРП у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. В клінічних випробуваннях зниження АРП становило від 50 до 80 %. Аналогічне зниження АРП встановлене при комбінуванні аліскірену з іншими антигіпертензивними препаратами.

Артеріальна гіпертензія.

У пацієнтів аліскірен спричиняє дозозалежне, тривале зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску. При введенні аліскірену в дозах 150 мг та 300 мг 1 раз на добу забезпечується ефективне зниження артеріального тиску впродовж 24 годин (перевага - ефект зберігається рано вранці) при середньому піку необхідного співвідношення по відгуку діастолі близько 98 % при дозі 300 мг. Через 2 тижні спостерігається зниження артеріального тиску на 85 – 90 % від максимально можливого ефекту. Ефект зниження тиску підтримується у пацієнтів протягом року, що було показано в рандомізованих дослідженнях. При припиненні лікування артеріальний тиск поступово повертається до початкових рівнів протягом декількох тижнів, але без проявів зворотного впливу на артеріальний тиск або АРП.

В контрольованих дослідженнях у пролікованих пацієнтів не відмічено проявів гіпотензії після

застосування першої дози і впливу на частоту пульсу. У пацієнтів з неускладненою гіпертензією, пролікованих аліскіреном як монотерапією, рідко спостерігали надмірну гіпотензію (0,1 %). Гіпотензія також не була поширеною (< 1 %) при комбінованій терапії з іншими антигіпертензивними засобами.

У контрольованих дослідженнях ефект зниження артеріального тиску при застосуванні аліскірену в комбінації з гідрохлоротіазидом або раміприлом був адитивним при хорошій переносимості комбінації. Для комбінації аліскірену з інгібітором АПФ - раміприлом - відмічене зниження вираженості кашлю, порівняно з раміприлом (аліскірен/раміприл - 1,8 %, порівняно з раміприлом - 4,7 %).

Аліскірен у дозі 150 мг також виявляє адитивний ефект зниження артеріального тиску і добре переноситься пацієнтами з неадекватною реакцією на блокатор кальцієвих каналів амлодипін в дозі 5 мг. Ефективність була аналогічною такій при дозі амлодипіну 10 мг, але зі зменшенням набряків (аліскірен/амлодипін – 2,1 % у порівнянні з амлодипіном – 11,2 %). Переносимість комбінації аліскірену з блокатором рецепторів ангіотензину (БРА) валсартаном була задовільною.

Расілез за ефективністю зниження кров'яного тиску вважається подібним до антигіпертензивних засобів інших класів, таких як інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину та блокатори кальцієвих каналів.

Антигіпертензивний ефект аліскірену і гідрохлоротіазиду порівнювали в 26-тижневому рандомізованому, подвійно-сліпому дослідженні в паралельних групах із цілеспрямованим додаванням амлодипіну. Після 12 тижнів монотерапії аліскіреном в дозі 300 мг і монотерапії гідрохлоротіазидом в дозі 25 мг, зниження артеріального тиску (систоличного/діастолічного), порівняно з базовим, становило 17/12,3 мм Hg - для аліскірену та 14,4/10,5 мм Hg - для гідрохлоротіазиду. В кінці дослідження зниження артеріального тиску (систоличного/діастолічного), порівняно з базовим, становило 19,6/14,2 мм Hg - для аліскірену та 17,9/13,0 мм Hg - для гідрохлоротіазиду.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією на тлі діабету монотерапія аліскіреном була ефективною і безпечною. У комбінації з раміприлом аліскірен забезпечує додаткове зниження артеріального тиску.

У пацієнтів з ожирінням, лікування гідрохлоротіазидом яких було неадекватним, введення в схему лікування аліскірену додатково знижує артеріальний тиск, порівняно з доповненнями до схеми ірбесартану або амлодипіну.

Антигіпертензивний ефект аліскірену не залежить від віку, статі, маси тіла та етнічної приналежності пацієнтів.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Після перорального застосування аліскірену пікові концентрації в плазмі досягаються через 1-3 години. Абсолютна біодоступність аліскірену становить 2,6 %. Їжа знижує C_{max} і експозицію (AUC) аліскірену, але мінімально впливає на фармакодинаміку, тому препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. Рівноважні концентрації в плазмі досягаються за 5-7 днів після початку прийому препарату 1 раз на добу, а рівноважні рівні приблизно в 2 рази вище, ніж при початковій дозі.

Розподіл.

Аліскірен системно розподіляється після перорального застосування. Після внутрішньовенного введення середній рівноважний об'єм розподілу становить близько 135 л, що вказує на те, що аліскірен інтенсивно розподіляється в позасудинному просторі. Зв'язування аліскірену з білками плазми помірне (від 47 до 51 %) і не залежить від концентрації.

Метаболізм і виведення.

Середній період напіввиведення становить близько 40 годин (від 34 до 41 години). Аліскірен виводиться в незмінену стані з калом (91 %). Близько 1,4 % загальної оральної дози піддається метаболізму. За цей метаболізм відповідальний фермент CYP3A4. Приблизно 0,6 % дози після перорального прийому переходить в сечу. Після внутрішньовенного введення середній кліренс в плазмі становить близько 9 л/год.

Лінійність/нелінійність.

Пікові концентрації (C_{max}) і експозиція (AUC) аліскірену зростають лінійно при зростанні дози в

діапазоні від 75 до 600 мг.

Особливості фармакокінетики у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Оцінювали фармакокінетику аліскірену у пацієнтів з нирковою недостатністю різного ступеня тяжкості. Відносні C_{max} і AUC аліскірену у суб'єктів з порушенням функції нирок вищі в 0,8 - 2 рази, порівняно зі здоровими суб'єктами, після введення одноразової дози і в рівноважному стані. Проте такі зміни не корелюють із вираженістю порушення функції нирок. Для пацієнтів із початковим і середнім ступенем тяжкості порушення функції нирок корекція дози аліскірену (Расілезу) не потрібна, проте у пацієнтів з тяжкими порушеннями необхідна особлива обережність.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 150 мг: світло-рожеві, двоопуклі круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою; з написом "1L" з одного боку, "NVR" – з іншого;

таблетки 300 мг: світло-червоні, двоопуклі овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою; з написом "1U" з одного боку, "NVR" - з іншого.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30°C, в оригінальній упаковці, в захищеному від вологи місці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 14 або 28 таблеток в упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія для Новартіс Фарма АГ, Швейцарія.

Місцезнаходження. Шаффхаусерштрассе СН-4332, Штейн, Швейцарія.