Расилам



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	**1 таб.**
алискирен	150 мг
амлодипин	5 мг

14 шт. - блистеры (1) из ПВХ/ПТХФЭ и ПА/Ал/ПВХ - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) из ПВХ/ПТХФЭ и ПА/Ал/ПВХ - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (4) из ПВХ/ПТХФЭ и ПА/Ал/ПВХ - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (7) из ПВХ/ПТХФЭ и ПА/Ал/ПВХ - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	**1 таб.**
алискирен	150 мг
амлодипин	10 мг

14 шт. - блистеры (1) из ПВХ/ПТХФЭ и ПА/Ал/ПВХ - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) из ПВХ/ПТХФЭ и ПА/Ал/ПВХ - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (4) из ПВХ/ПТХФЭ и ПА/Ал/ПВХ - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (7) из ПВХ/ПТХФЭ и ПА/Ал/ПВХ - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	**1 таб.**
алискирен	300 мг
амлодипин	5 мг

14 шт. - блистеры (1) из ПВХ/ПТХФЭ и ПА/Ал/ПВХ - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) из ПВХ/ПТХФЭ и ПА/Ал/ПВХ - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (4) из ПВХ/ПТХФЭ и ПА/Ал/ПВХ - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (7) из ПВХ/ПТХФЭ и ПА/Ал/ПВХ - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	**1 таб.**
алискирен	300 мг
амлодипин	10 мг

14 шт. - блистеры (1) из ПВХ/ПТХФЭ и ПА/Ал/ПВХ - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) из ПВХ/ПТХФЭ и ПА/Ал/ПВХ - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (4) из ПВХ/ПТХФЭ и ПА/Ал/ПВХ - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (7) из ПВХ/ПТХФЭ и ПА/Ал/ПВХ - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Комбинированная терапия алискиреном и амлодипином основана на взаимодополняющем действии на разные системы, участвующие в регуляции артериального давления (АД). Амлодипин, являясь блокатором «медленных» кальциевых каналов, блокирует поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудистой стенки, препятствуя сокращению гладких мышц и сужению сосудов. Ингибитор ренина алискирен подавляет ферментативную активность ренина, таким образом, блокируя переход ангиотензиногена в ангиотензин I (АТ I) и

образование ангиотензина II (АТ II), основной эффекторной молекулы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). АТ II вызывает вазоконстрикцию
(сужение сосудов), усиливает реабсорбцию натрия и воды. Таким образом, амлодипин препятствует сужению сосудов и
уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), действуя напрямую, алискирен способен препятствовать сужению сосудов опосредованно (за счет подавления образования АТ II).

Алискирен также влияет на баланс жидкости и ионов натрия, что также способствует нормализации АД. Совместное действие алискирена и амлодипина на два этих фактора, играющих ключевую роль в регуляции АД (вазоконстрикцию и РААС-опосредованные гипертензивные эффекты), приводит к усилению антигипертензивного эффекта комбинированной терапии в сравнении с действием каждого препарата в монотерапии.

Алискирен

У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) при применении алискирена 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 алискирена 300 мг/сут отношение остаточного действия препарата к максимальному или целевому для диастолического АД составляет 98%.

Через 2 недели приема препарата отмечается снижение АД на 85-90% от максимального, антигипертензивный эффект сохраняется на достигнутом уровне в ходе длительного применения (в течение 1 года терапии алискиреном не было отмечено ослабления антигипертензивного эффекта).

После прекращения лечения алискиреном отмечается 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 алискирена уровень АД остается достоверно ниже в сравнении с плацебо. При применении препарата не наблюдается выраженного снижения АД в ответ на прием первой дозы препарата (эффект «первой дозы») и рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на вазодилатацию.

При применении алискирена в монотерапии и в комбинации с другими гипотензивными средствами частота случаев выраженного снижения АД составляет в 0.1% и <1% случаев, соответственно.

Комбинированная терапия алискиреном с диуретиками и блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК) хорошо
переносится пациентами и позволяет достичь дополнительного снижения АД.

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

Амлодипин

Амлодипин, входящий в состав препарата Расилам, ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина связан с прямым
расслабляющим эффектом на гладкие мышцы сосудов, вызывающим уменьшение ОПСС и снижение АД.

После приема в терапевтических дозах у пациентов с артериальной гипертензией амлодипин вызывает расширение сосудов,
приводящее к снижению АД. Снижение АД не сопровождается существенным изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровня катехоламинов при длительном применении.

Концентрации препарата в плазме крови коррелируют с терапевтическим ответом, как у молодых, так и у пожилых пациентов.

При артериальной гипертензии у пациентов с нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления почечных сосудов, увеличению скорости клубочковой фильтрации и эффективного почечного
плазмотока без изменения фильтрационной фракции и уровня протеинурии.

Также как и при применении других БМКК, на фоне приема амлодипина у пациентов с нормальной функцией левого желудочка (ЛЖ) наблюдалось изменение гемодинамических показателей оценки функции сердца в покое и при физической
нагрузке: небольшое увеличение сердечного индекса, без значительного влияния на максимальную скорость нарастания давления в ЛЖ (dP/dt), конечное диастолическое давление и конечный диастолический объем ЛЖ.

Гемодинамические исследования у здоровых добровольцев показали, что применение амлодипина в диапазоне терапевтических доз не сопровождается отрицательным инотропным действием даже при одновременном применении с бета-адреноблокаторами.

Амлодипин не изменяет функцию синоатриального узла и не влияет на атриовентрикулярную проводимость у здоровых добровольцев. Применение амлодипина в комбинации с бета-адреноблокаторами как у пациентов с артериальной гипертензией, так и у пациентов со стенокардией не сопровождалось нежелательными изменениями электрокардиографических параметров.

Доказана клиническая эффективность амлодипина у пациентов с хронической стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ангиографически подтвержденным поражением коронарных артерий.

Фармакокинетика

Расилам (алискирен+амлодипин)

Прием пищи с высоким содержанием жира снижает степень и скорость всасывания алискирена в составе препарата Расилам (в дозе 300 мг+10 мг) примерно так же, как в случае применения алискирена как средства монотерапии, однако это клинически не значимо. На фармакокинетику амлодипина, принимаемого в составе как комбинированного препарата Расилам, так в качестве средства монотерапии, прием пищи практически не влияет.

Алискирен

Абсорбция

После приема препарата внутрь время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) алискирена составляет 1-3 ч, абсолютная биодоступность - 2.6%. Одновременный прием пищи снижает максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) алискирена, однако это не оказывает существенного влияния на фармакодинамику алискирена. Поэтому алискирен можно применять независимо от времени приема пищи. Повышение C_{max} и AUC алискирена имеет линейную зависимость от дозы в интервале от 75 до 600 мг. Равновесная концентрация алискирена в плазме крови достигается между 5 и 7 днем при ежедневном применении 1 раз в сутки. Концентрация алискирена в плазме крови в равновесном состоянии в 2 раза больше таковой после применения первой дозы.

Распределение

После приема внутрь алискирен равномерно распределяется в организме. После внутривенного введения средний объем распределения после достижения равновесной концентрации 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 ($T_{1/2}$) алискирена составляет 40 ч (варьирует от 34 до 41 ч). Алискирен выводится главным образом в неизмененном виде через кишечник (78%). Около 1,4% принятой внутрь дозы метаболизируется с участием изофермента CYP 3A4. После приема внутрь около 0.6% алискирена выводится почками. После внутривенного введения средний плазменный клиренс составляет около 9 л/ч.

Амлодипин

Всасывание

После приема внутрь амлодипина в терапевтических дозах C_{max} в плазме крови достигается через 6-12 часов. Абсолютная биодоступность составляет в среднем 64-80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение

Объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг. В исследованиях с амлодипином in vitro показано, что у пациентов с артериальной гипертензией приблизительно 97,5% циркулирующего препарата связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

Амлодипин интенсивно (приблизительно 90%) метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

Выведение

Выведение из плазмы крови носит двухфазный характер с $T_{1/2}$, приблизительноот 30 до 50 часов. Равновесные концентрации в плазме крови достигаются после применения в течение 7-8 дней. 10% неизмененного препарата и 60% в виде метаболитов выводится почками.

Фармакокинетика в особых случаях

Нарушения функции печени

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени фармакокинетика алискирена существенно не меняется, коррекция дозы не требуется.
Поскольку пациенты с нарушениями функции печени имеют сниженный клиренс амлодипина, что приводит к повышению
AUC приблизительно па 40-60%, препарат Расилам следует применять с осторожностью.

Нарушения функции почек

Фармакокинетика алискирена изучалась у пациентов с различной степенью тяжести нарушения функции почек. Было выявлено увеличение AUC и C_{max} в 0,8-2 раза в сравнении со здоровыми добровольцами. Данные изменения не коррелировали с тяжестью почечной патологии. В связи с этим для начала лечения не требуется коррекции дозы, однако пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек алискирен противопоказан.

Фармакокинетические параметры амлодипина у пациентов с нарушениями функции почек существенно не меняются.

Пациенты в возрасте < 18 лет

Фармакокинетика препарата Расилам у пациентов младше 18 лет не изучалась.

Пациенты в возрасте > 65 лет

Не требуется корректировать начальную дозу алискирена у пожилых пациентов.

T_{max} амлодипина в плазме крови у молодых и пожилых пациентов одинаково. Однако, у пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$.

Показания к применению:

— артериальная гипертензия (у пациентов, у которых монотерапия алискиреном или амлодипином неэффективна).

Относится к болезням:

- Артериальная гипертензия
- Гипертензия

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к алискирену (включая ангионевротический отек на фоне терапии алискиреном в анамнезе), амлодипину, повышенная чувствительность к другим производным дигидропиридина или любому другому компоненту препарата;

— наследственный ангионевротический отек, либо отек у пациентов на фоне предшествующей терапии ингибиторами АПФ или АРА II;

— одновременное применение препарата с ингибиторами АПФ и антагонистами рецептора ангиотензина II (АРА II) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа или нарушением функции почек (скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$);

— анурия, тяжелые нарушения функции почек (концентрация креатинина в крови >150 мкмоль/л, для женщин и >177 мкмоль/л для мужчин и/или расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 $м^2$);

— одновременный прием с мощными ингибиторами Р-гликопротеина - циклоспорином, итраконазолом;

— тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт ст);

— клинически значимый стеноз аорты;

— недостаточность кровообращения с нестабильными показателями гемодинамики после острого инфаркта миокарда;

— шок;

— беременность, и планирование беременности, период грудного вскармливания;

— возраст пациентов до 18 лет (поскольку безопасность и эффективность препарата Расилам у детей и подростков младше 18 лет в настоящее время не установлены).

С осторожностью

Если у Вас одно из перечисленных заболеваний перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК) и/или гипонатриемией (на фоне применения диуретиков в высоких дозах), у пациентов с нефротическим синдромом или реноваскулярной гипертензией, с односторонним или двусторонним стенозом

почечных артерий или стенозом артерии единственной почки
(достаточная информация по применению отсутствует), с нарушениями функции печени от легкой (5-6 баллов по шкале
Чайлд-Пью) до тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени, с митральным или аортальным стенозом, с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, с хронической сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса по классификации кардиологической ассоциации (NYHA)), у пациентов с гиперкалиемией, у пожилых пациентов.

Способ применения и дозы:

Препарат Расилам рекомендуется применять внутрь по одной таблетке в сутки, вне зависимости от времени приема пищи.

Перед назначением препарата Расилам пациентам с гиповолемией и/или гипонатриемией следует провести коррекцию данных нарушений и проводить лечение под контролем врача.

Вне зависимости от того, в какой дозе пациент получал один из компонентов препарата в монотерапии, перевод пациента на терапию комбинированным препаратом Расилам усиливает антигипертензивное действие.

Начало лечения у пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией (систолическое АД ≥160 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 100 мм рт.ст.)

Рекомендуемая начальная доза обычно составляет 150 мг+5 мг 1 раз в сутки. Выраженный антигипертензивный эффект обычно развивается в течение 1 недели, а максимальный эффект достигается примерно через 2 недели. Если через 2-4 недели после начала лечения АД не достигло целевого уровня, дозу препарата можно постепенно увеличить до максимальной (300 мг алискирена и 10 мг амлодипина (300 мг+10 мг) 1 раз в сутки). Дозу следует подбирать индивидуально и корректировать в зависимости от клинического эффекта.

При недостаточном контроле АД на фоне монотерапии алискиреном или амлодипином

Пациенты, у которых АД недостаточно контролируется алискиреном в монотерапии или амлодипином в монотерапии, могут быть переведены на комбинированную терапию препаратом Расилам. Рекомендуемая начальная доза обычно составляет 150 мг+5 мг 1 раз в сутки.

Пациенты, у которых на фоне применения какого-либо из компонентов в монотерапии возникает дозолимитирующее токсическое действие (развитие нежелательных явлений), для достижения того же антигипертензивного эффекта могут быть переведены на прием препарата Расилам в тех же дозах, в состав которого данный компонент входит в более низкой дозе.

Применение у больных, которые уже получали алискирен вместе с амлодипином в отдельных таблетках в тех же дозах

Пациенты, уже получающие алискирен и амлодипин раздельно, могут быть переведены на препарат Расилам в тех же дозах в пересчете на алискирен и амлодипин.

Пациенты в возрасте ≥65 лет

Коррекция дозы препарата на начальном этапе лечения у данной популяции больных не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушениями функции почек легкой и умеренной степени (СКФ > 30 мл/мин/1.73 м^2, но < 90 мл/мин/1.73 м^2)коррекция начальной дозы не требуется.

Пациентам с нарушениями функции почек тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) препарат противопоказан.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку пациенты с нарушениями функции печени имеют сниженный клиренс амлодипина, что приводит к повышению AUC приблизительно на 40-60%, препарат Расилам следует применять с осторожностью у данной категории больных.

Побочное действие:

Расилам (алискирен+амлодипин)

Суммарная частота нежелательных явлений (НЯ) на фоне применения препарата Расилам в дозах до 300 мг+10 мг была сходной с таковой на фоне применения каждого из компонентов в монотерапии и плацебо. Частота НЯ не была связана с полом, возрастом, индексом массы тела или расовой принадлежностью. Новых НЯ, специфичных именно

для препарата Расилам и не установленных ранее в случае применения каждого из компонентов в монотерапии, выявлено не было. НЯ, в основном, были легкими и преходящими. Известно, что на фоне применения амлодипина (но не алискирена) могут развиваться периферические отеки, частота и степень выраженности которых зависит от дозы препарата. Частота возникновения отеков на фоне применения препарата Расилам была ниже или равна таковой на фоне применения амлодипина в соответствующих дозах.

При возникновении различных проявлений аллергических реакций (особенно затруднения дыхания или глотания, отеков лица, конечностей, век, губ и языка) лечение следует прекратить и незамедлительно обратиться к врачу.

НЯ, возникающие на фоне применения каждого из компонентов в монотерапии

НЯ, отмечавшиеся на фоне применения каждого из компонентов в монотерапии, могут возникать при приеме препарата Расилам, даже если данные НЯ не отмечались в клинических исследованиях препарата.

Апискирен

При применении препарата в дозе до 300 мг общая частота НЯ была сходна с таковой на фоне применения плацебо. НЯ носят легкий и преходящий характер и лишь изредка требуют отмены терапии. Наиболее частым НЯ была диарея. В числе других НЯ, отмечавшихся на фоне применения алискирена, были кожная сыпь и ангионевротический отек, возникавший редко и с той же частотой, что и на фоне применения плацебо или гидрохлоротиазида.

Частота возникновения кашля на фоне применения плацебо и алискирена не отличалась.

Для оценки частоты возникновения НЯ использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ): очень часто (≥1/10 назначений); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (недостаточно данных для оценки частоты развития).

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 и инструментальные данные: часто - гиперкалиемия.

Гемоглобин и гематокрит: на фоне монотерапии алискиреном наблюдалось незначительное снижение гемоглобина и гематокрита (в среднем на 0,05 ммоль/л и 0.16 об.% соответственно), не требовавшие отмены препарата. Снижение гемоглобина и гематокрита наблюдаются также при применении других средств, влияющих на РААС, в частности ингибиторов АПФ и АРА II.

Содержание калия в плазме крови: на фоне монотерапии алискиреном у пациентов с артериальной гипертензией в редких случаях отмечалось незначительное повышение содержания калия в сыворотке крови. У больных сахарным диабетом при применении алискирена совместно с ингибиторами АПФ, сывороточная концентрация калия повышалась 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 неопределенной выборки, 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 нервной системы: головокружение.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: легкие и умеренные нарушения функции почек, выраженные нарушения функции почек.

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: печеночная недостаточность.

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

Амлодипин

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко - лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко - реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень редко - гипергликемия.

Нарушения психики: нечасто бессонница/нарушения сна, лабильность настроения.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль, сонливость; нечасто - вкусовые нарушения, парестезии, гипестезии, обморок, тремор; очень редко - мышечный гипертонус, нейропатия.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто - диплопия, зрительные нарушения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: часто - ощущение сильного сердцебиения; очень редко - аритмии (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий), инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов: часто - «приливы» крови к лицу; нечасто - выраженное снижение артериального давления; очень редко - васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения; нечасто - одышка, ринит; очень редко - кашель.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто - дискомфорт в животе, боль в верхней части живота, тошнота: нечасто - изменение частоты дефекаций, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, рвота; очень редко - гастрит, гиперплазия десен, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко - гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — алопеция, экзантема, повышенное потоотделение, кожный зуд, кожная сыпь, пурпура, изменение цвета кожи, фотосенсибилизация; очень редко -ангионевротический отек, мультиформная эритема, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто - артралгия, боль в спине, спазмы мышц, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - нарушения мочеиспускания, никтурия, поллакиурия.

Нарушения со стороны поповых органов и молочной железы: нечасто - эректильная дисфункция, гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - повышенная утомляемость, отеки; нечасто - астения, общее недомогание, общая слабость, боль в области грудной клетки, боль различной локализации.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто - повышение или снижение массы тела; очень редко - повышение активности «печеночных» ферментов, повышение концентрации билирубина в плазме крови.

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

Передозировка:

Данные о случаях передозировки препарата Расилам отсутствуют.

Симптомы

Наиболее вероятным клиническим проявлением передозировки является выраженное снижение АД, обусловленное антигипертензивным действием алискирена и амлодипина.

Передозировка амлодипина может вызвать периферическую вазодилатацию и рефлекторную тахикардию. На фоне применения амлодипина отмечались также случаи выраженного снижения АД (иногда длительного) вплоть до развития шока с летальным исходом.

Лечение

В случае возникновения клинических проявлений выраженного снижения АД, показана симптоматическая и поддерживающая терапия, включая контроль функции сердца и легких, придание больному горизонтального положения с приподнятыми ногами, контроль ОЦК и диуреза, в/в введение допамина, фенилэфрина (Мезатон). Всасывание амлодипина в желудочно-кишечном гракте (ЖКТ) у здоровых добровольцев, получавших активированный уголь сразу или через 2 часа после приема препарата, значительно снижалось. В некоторых случаях при передозировке эффективно промывание желудка. Для устранения блокады кальциевых каналов применяется внутривенное введение растворов, содержащих ионы кальция. Выведение амлодипина с помощью гемодиализа маловероятно. Гемодиализ также неэффективен для выведения избытка алискирена из организма.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Беременность

Перед назначением препаратов, влияющих на РААС, врачу следует проинформировать пациенток детородного возраста о возможности потенциального риска для плода при применении данных лекарственных средств во время беременности.

Данные о применении препарата Расилам, как и комбинации алискирена с амлодипином, у беременных женщин ограничены.

Учитывая, что а состав препарата Расилам входит алискирен, относящийся к группе блокаторов РААС, при беременности применение препарата противопоказано.

Известно, что применение ингибиторов АПФ, оказывающих влияние на РААС у беременных во II и III триместрах, приводит к повреждению или гибели развивающегося плода. По данным ретроспективного анализа применение ингибиторов АПФ во время I триместра беременности приводило к развитию патологии плода и новорожденного. При непреднамеренном приеме АРА II у беременных описаны случаи развития спонтанных абортов, маловодия и нарушения функции почек у новорожденного.

У беременных и женщин, планирующих беременность, препарат Расилам применять не следует. Если беременность диагностирована на фоне применения препарата, лечение следует немедленно отменить.

Период грудного вскармливания

Установлено, что алискирен выделяется в молоко лактирующих крыс. Данные о выделении алискирена и/или амлодипина с грудным молоком у человека отсутствуют, поэтому при необходимости применения препарата Расилам грудное вскармливание необходимо прекратить.

Фертильность

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Не проводилось исследований взаимодействия препарата Расилам с другими лекарственными средствами, поэтому в разделе представлена информация об известных взаимодействиях с другими лекарственными средствами для алискирена и амлодипина.

Одновременное применение алискирена и амлодипина не вызывает значимых изменений AUC и C_{max} каждого компонента у здоровых добровольцев.

Алискирен

Противопоказанные комбинации

Мощные ингибиторы Р-гликопротеина

При применении с таким высокоактивным ингибитором Р-гликопротеина, как циклоспорин (200 и 600 мг), у здоровых добровольцев отмечалось повышение C_{max} и AUC алискирена (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 - циклоспорином и итраконазолом.

Двойная блокада РААС

Противопоказано одновременное применение препарата с ингибиторами АПФ и антагонистами рецептора ангиотензина II (АРА II) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа или нарушением функции почек (скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$).

Нерекомендованые комбинации

Грейпфрутовый сок

Поскольку данных о возможном взаимодействии алискирена с грейпфрутовым соком нет, препарат Расилам не следует принимать одновременно с грейпфрутовым соком.

Комбинации, требующие осторожности

Двойная блокада РААС

Одновременное применение алискирена с другими препаратами, влияющими на РААС, в том числе с ингибиторами АПФ и
АРА II , приводит к повышению частоты возникновения случаев выраженного снижения артериального давления, гиперкалемии, нарушения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Необходимо контролировать показатели артериального давления, функции почек, а также содержание электролитов плазмы крови при применении препарата Расилам с другими препаратами, влияющими на РААС.

Взаимодействие на уровне Р-гликопротеина, кодируемого генами MDR 1.

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

Умеренные ингибиторы Р-гликопротеина

При одновременном применении умеренного ингибитора Р-гликопротеина кетоконазола (200 мг) и алискирена (300 мг) наблюдается повышение плазменной концентрации последнего (AUC и C_{max}) на 80%. В экспериментальных исследованиях одновременное применение алискирена с кетоконазолом приводило к повышению абсорбции алискирена в желудочно- кишечном тракте и снижению 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 верапамилом 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 верапамилом коррекции дозы алискирена не требуется.

Калий и калийсберегающие диуретики

Учитывая опыт применения других средств, влияющих на РААС, следует с осторожностью применять алискирен вместе с препаратами, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли или любыми другими лекарственными средствами, способными повышать содержание ионов калия в крови.

Фуросемид

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 25%, 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 качестве монотерапии.

Для предотвращения возможной задержки жидкости при применении алискирена вместе с фуросемидом, в начале и в
процессе лечения необходимо корректировать дозу фуросемида в зависимости от клинического эффекта.

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

У пожилых пациентов, пациентов со сниженным ОЦК (в том числе обусловленным приемом диуретиков), пациентов с нарушениями функции почек одновременное применение НПВП с препаратами, оказывающими влияние на РААС, может привести к ухудшению почечной функции, вплоть до развития острой почечной недостаточности, в большинстве случаев обратимой. Как и при одновременном применении НПВП с другими средствами, влияющими на РААС, антигипертензивный эффект алискирена может снижаться на фоне приема НПВП.

Маловероятные взаимодействия

Вероятность взаимодействия алискирена с другими лекарственными средствами низкая. Поскольку алискирен не оказывает значимого влияния на фармакокинетику аценокумарола, атенолола, целекоксиба, фенофибрата, пиоглитазона, аллопуринола, изосорбида мононитрата, ирбесартана, дигоксина, рамиприла, валсартана, метформина, амлодипина, аторвастатина, циметидина и гидрохлоротиазида, коррекции дозы алискирена или вышеперечисленных препаратов при одновременном их применении не требуется.

Взаимодействие на уровне системы цитохрома Р450.

Алискирен не ингибирует изоферменты системы цитохрома Р450 (CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и CYP 3A) и не индуцирует изофермент CYP 3A4. Поскольку алискирен в незначительной степени метаболизируется изоферментами системы цитохрома Р450, клинически значимое влияние алискирена на биодоступность препаратов, являющихся индукторами или ингибиторами системы цитохрома Р450, или метаболизирующихся с его участием, маловероятно.

Субстраты и слабые ингибиторы Р-гликопротеина

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

Амлодипин

Комбинации, требующие осторожности

Симвастатин

Совместное длительное применение еимвастатина в дозе 80 мг/сут и амлодипина в дозе 10 мг/сут ведет к 77%-ному увеличению экспозиции симвастатина. Рекомендуется снизить дозу симвастатина у пациентов, принимающих амлодипин, до 20 мг/сут.

Ингибиторы изофермента CYP 3A4. При применении амлодипина вместе с дилтиаземом, у пожилых пациентов отмечается замедление метаболизма амлодипина, вероятно за счет ингнбирования изофермента CYP 3A4, что приводит к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови приблизительно па 50% и повышению его системной экспозиции. При применении амлодипина вместе с мощными ингибиторами изофермента CYP 3 A 4 (например, кетоконазол, итраконазол и ритонавир)
возможно выраженное повышение системной экспозиции амлодипина.

Индукторы изофермента CYP 3A4

Поскольку применение амлодипина вместе с индукторами изофермента CYP 3A4 (например, карбамазепин, фенобарбитал,
фенитоин, фосфенитоин, примидон, рифампицин, грейпфрутовый сок, растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный), может приводить к выраженному снижению его концентрации в плазме крови; при применении амлодипина с индукторами изофермента CYP 3A4, следует контролировать его содержание в плазме.

Маловероятные взаимодействия

При монотерапии амлодипином не отмечается клинически значимого взаимодействия с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами длительного действия, нитроглицерином для подъязычного применения, дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, симетиконом, антацидами (гидроксид магния, гель гидроксида алюминия), циметидином, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

Особые указания и меры предосторожности:

Не рекомендуется одновременное применение препарата с ингибиторами АПФ, АРА II у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$).

Препарат можно применять при недостаточном контроле АД на фоне монотерапии алискиреном или амлодипином (либо другим БМКК класса дигидропиридинов) для удобства применения у пациентов, которые уже получали алискирен вместе с амлодипином в отдельных таблетках в тех же дозах, а также для начального лечения у пациентов с артериальной гипертензией средней и тяжелой степени (систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 100 мм рт. ст.),

У пациентов с сахарным диабетом необходимо проводить периодический контроль функции почек и электролитов крови (в частности, следует регулярно определять содержание калия в плазме крови).

Двойная блокада РААС

Одновременное применение алискирена с другими препаратами, влияющими на РААС,в том числе, с ингибиторами АПФ и АРА II , приводит к повышению частоты возникновения случаев выраженного снижения артериального давления, гиперкалемии, нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Необходимо контролировать показатели артериального давления, функции почек, а также содержание электролитов плазмы крови при назначении препарата Расилам с другими препаратами, влияющими на РААС.

Риск симптоматической артериальной гипотензии

После начала терапии препаратом Расилам может возникать симптоматическая артериальная гипотензия у пациентов с

выраженной гиповолемией и/или снижением содержания электролитов в крови (прием диуретиков, ограничение према соли с пищей, диарея или рвота), а также при применении препарата Расилам в комбинации с другими препаратами, влияющими на РААС. Рекомендуется до начала терапии скорректировать вышеуказанные состояния, и после начала терапии препаратом Расилам данным пацинетам необходимо дополнительное наблюдение медицинского персонала. У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией симптоматическая артериальная гипотензия после начала терапии препаратом Расилам возникает в 0,2% случаев по данным клинических исследований.

Нарушения функции почек

Клинических исследований по применению препарата Расилам у пациентов с артериальной гипертензией с тяжелыми нарушениями функции почек (уровень креатинина ≥ 150 мкмоль/л для женщин и ≥ 177 мкмоль/л для мужчин и/или СКФ < 30 мл/мин), гемодиализом в анамнезе, нефротическим синдромом или реноваскулярной гипертензией не проводилось.

Применение препарата Расилам в монотерапии у пациентов с нарушением функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м^2) и в комбинации с другими препаратами, влияющими на РААС у пациентов с нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мнн/1,73 м^2) противопоказано.

При применении препарата Расилам, также как и других средств, влияющих на РААС, необходимо соблюдать осторожность в случае наличия у пациентов предрасполагающих к нарушению функции почек состояний, таких как: гиповолемии (например, вследствие острой потери крови, тяжелой или продолжительной диарее и/или рвоты), заболеваний сердца, заболеваний печени или почек. В случае появления любых симптомов почечной недостаточности препарат должен быть отменен.

Стеноз почечных артерий

У пациентов со стенозом почечной артерии (односторонним или двусторонним) при применении препарата Расилам, также как и других средств, влияющих на РААС, существует риск развития нарушения функции почек, в том числе острой
почечной недостаточности; при применении препарата Расилам у таких пациентов, требуется особая осторожность. При развитии признаков нарушения функции почек, лечение препаратом должно быть прекращено.

Пациенты с митральным или аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией

Следует соблюдать особую осторожность при применении амлодипина (как и других вазодилатирующих средств) у пациентов с митральным или аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Сердечная недостаточность

Рекомендуется с осторожностью применять блокаторы «медленных» кальциевых каналов (в том числе, амлодипин) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA.

Стенокардия и острый инфаркт миокарда

После начала лечения или увеличения дозы амлодипина возможно развитие приступа стенокардии или острого инфаркта миокарда, особенно у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца.

Пациенты в возрасте ≥65 лет

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов в возрасте ≥ 65 лет.

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 гидрохлоротиазида.

Анафилактические реакции были выявлены при применении препарата в клинической практике, частота их возникновения
неизвестна. В случае развития любых симптомов, указывающих на реакцию повышенной чувствительности (в частности, затруднение дыхания или глотания, отечности лица, глаз, губ и/или языка, конечностей) пациенты должны прекратить лечение препаратом и обратиться к врачу. Необходимо принять соответствующие терапевтические меры и контролировать состояния пациента. Риск развития реакций гиперчувствительности повышен у пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом и бронхиальной астмой. Следует предупредить пациептов о необходимости информировать врача о любых проявлениях аллергических реакций.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

При приеме препарата Расилам, так же как и других гипотензивных средств, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами (риск развития головокружения).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Rasilam