

## Расилам



### Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)  
[Госреестр](#) [Википедия](#)  
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)<sup>англ</sup>

### Форма выпуска:

#### **Форма выпуска, описание и состав**

<b>Таблетки, покрытые пленочной оболочкой</b>	<b>1 таб.</b>
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.

<b>Таблетки, покрытые пленочной оболочкой</b>	<b>1 таб.</b>
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.

<b>Таблетки, покрытые пленочной оболочкой</b>	<b>1 таб.</b>
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.

<b>Таблетки, покрытые пленочной оболочкой</b>	<b>1 таб.</b>
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, а лискирен 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 неизменном 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  $T_{1/2}$ , приблизительно от 30 до 50 часов. Равновесные концентрации в плазме крови достигаются после применения в течение 7-8 дней. 10% неизменного 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 на 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<sup>2</sup>);

— 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<sup>2</sup>);

— 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  $\geq 160$  мм рт.ст. и/или диастолическое АД  $\geq 100$  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 дозозимитирующее 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 отдельно, могут быть переведены на препарат Расилам в тех же дозах в пересчете на алискирен и амлодипин.

### **Пациенты в возрасте $\geq 65$ 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<sup>2</sup>, но  $< 90$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>) коррекция начальной дозы не требуется.

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

### **Пациенты с нарушением функции печени**

Поскольку пациенты с нарушениями функции печени имеют сниженный клиренс амлодипина, что приводит к повышению АУС 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.

**Алискирен**

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 ( $\geq 1/10$  назначений); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); 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 половых 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 тракте (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 пациентку 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 в 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 аборт, 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 P-гликопротеина*

При применении с таким высокоактивным ингибитором P-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 P-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<sup>2</sup>).

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

*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, цеλεкоксиба, фенофибрат, 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 P450.*

Алискирен не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450 (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 P450, клинически значимое влияние алискирена на биодоступность препаратов, являющихся индукторами или ингибиторами системы цитохрома P450, или метаболизирующихся с его участием, маловероятно.

#### *Субстраты и слабые ингибиторы P-гликопротеина*

Не установлено значимого взаимодействия алискирена со слабыми ингибиторами P-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 ингибирования изофермента CYP 3A4, что приводит к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови приблизительно на 50% и повышению его системной экспозиции. При применении амлодипина вместе с мощными ингибиторами изофермента CYP 3A4 (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<sup>2</sup>).

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  $\geq$  160 мм рт. ст. и/или диастолическое АД  $\geq$  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 пациентам 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  $\geq 150$  мкмоль/л для женщин и  $\geq 177$  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<sup>2</sup>) и в комбинации с другими препаратами, влияющими на РААС у пациентов с нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 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 диареи 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 $\geq 65$ лет*

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов в возрасте  $\geq 65$  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, отека 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 пациентов 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>