Риксила



Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, круглые, слегка двояковыпуклые.

	1 таб.
алискирен в виде субстанции-гранул	150 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 84.75 мг, кросповидон 21.25 мг, кремния диоксид коллоидный 2.5 мг, магния стеарат 10 мг.

Состав пленочной оболочки: Опадрай розовый OY-S-24900 15 мг, в т. ч. гипромеллоза (66%), макрогол (6.6%), титана диоксид (27%), краситель железа оксид желтый (0.15%), краситель железа оксид красный (0.15%).

7 шт. - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (2) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (8) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (12) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (14) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (40) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, круглые, слегка двояковыпуклые.

	1 таб.
алискирен в виде субстанции-гранул	300 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 169.5 мг, кросповидон 42.5 мг, кремния диоксид коллоидный 5 мг, магния стеарат 20 мг.

Состав пленочной оболочки: Опадрай розовый OY-S-24900 15 мг, в т. ч. гипромеллоза (66%), макрогол (6.6%), титана диоксид (27%), краситель железа оксид желтый (0.15%), краситель железа оксид красный (0.15%).

7 шт. - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (2) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (8) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (12) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (14) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (40) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Алискирен является селективным ингибитором ренина непептидной структуры. Секреция ренина почками и

активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) происходят при снижении объема циркулирующей крови (ОЦК) и почечного кровотока по механизму обратной связи. Ренин воздействует на ангиотензиноген с образованием инертного декапептида - апгиотензина I ($АТ_I$), который под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и, частично, без его участия превращается в активный октапептид - ангиотензин II ($АТ_{II}$). $АТ_{II}$ является мощным вазоконстриктором, стимулирует высвобождение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников и пресинаптических нервных окончаний, а также усиливает секрецию альдостерона и реабсорбцию ионов натрия, приводя к повышению АД.
Длительное повышение активности $АТ_{II}$ в плазме крови стимулирует образование медиаторов воспаления и фиброза с дальнейшим поражением органов-мишеней.
При повышении активности $АТ_{II}$ в плазме крови снижается секреция ренина посредством механизма «отрицательной» обратной связи. Все препараты, ингибирующие РААС (включая ингибиторы ренина), подавляют «отрицательную» обратную связь, вызывая компенсаторное повышение активности ренина в плазме крови. Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) повышают активность ренина в плазме крови, тогда как применение алискирена в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными препаратами нейтрализует эффекты подавления обратной «отрицательной» связи, вызывая снижение активности ренина плазмы крови (в среднем на 50-80% у пациентов с артериальной гипертензией). Активность $АТ_I$ и $АТ_{II}$ в плазме крови так же снижается, как при монотерапии алискиреном, так и при комбинации его с другими гипотензивными препаратами. Повышение активности ренина плазмы крови приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Применение алискирена в дозе 150 мг и 300 мг один раз в сутки у пациентов с артериальной гипертензией приводит к продолжительному дозозависимому снижению систолического и диастолического АД в течение 24 часов, включая ранние утренние часы. Если алискирен применяется в дозе 300 мг в сутки, отношение остаточного антигипертензивного эффекта препарата к максимальному для диастолического АД составляет 98%.

Через 2 недели регулярного применения алискирена АД снижается на 85-90% от максимального значения, антигипертензивный эффект сохраняется па достигнутом уровне при длительном (до 1 года) применении.

После прекращения терапии алискиреном АД постепенно возвращается к исходному уровню в течение нескольких недель без развития синдрома «отмены» и повышения активности ренина плазмы крови.

Через 4 недели после прекращения применения алискирена АД остается достоверно ниже в сравнении с плацебо.

В начале терапии алискиреном не наблюдается чрезмерного снижения АД (эффекта «первой» дозы) и рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на вазодилатацию.

Чрезмерное снижение АД наблюдается у 0,1% и 1% пациентов, принимающих алискирен в монотерапии и одновременно с другими гипотензивными средствами, соответственно. Одновременное применение алискирена с ингибиторами АПФ, АРА II, блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК) и диуретиками хорошо переносится пациентами и позволяет достичь дополнительного снижения АД. Частота развития «сухого» кашля достоверно ниже у пациентов, принимающих алискирен одновременно с ингибитором АПФ - рамиприлом, в сравнении с монотерапией рамиприлом (1,8% и 4,7%, соответственно). При применении алискирена одновременно с БМКК - амлодипином в дозе 10 мг снижается частота развития периферических отеков в сравнении с монотерапией амлодипином (2,1% и 11,4%, соответственно).

Монотерапия алискиреном при сопутствующем сахарном диабете (СД) обеспечивает безопасное и эффективное снижение АД. Одновременное применение алискирена с рамиприлом у пациентов с СД приводит к большему снижению АД в сравнении с монотерапией каждым из препаратов в отдельности.

Дополнительное применение алискирена у пациентов с артериальной гипертензией, ожирением и недостаточным контролем АД на фоне монотерапии гидрохлоротиазидом, обеспечивает дополнительное снижение АД, сопоставимое с комбинацией гидрохлоротиазида с ирбесартаном или амлодипином. Выраженность антигипертензивного эффекта алискирена не зависит от возраста, пола, этнического происхождения и индекса массы тела пациента.

У пациентов с имеющейся (или в анамнезе) артериальной гипертензией и компенсированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) стабильного течения, получавших стандартную терапию в связи с ХСН (ингибиторы АПФ или АРА II, бета-адреноблокаторы и (или) для трети пациентов - антагонисты альдостерона), включение в стандартную терапию алискирена в дозе 150 мг в сутки хорошо переносится. Концентрация мозгового натрийуретического пептида (МНИ) снижается на 25% в группе пациентов, получавших алискирен, по сравнению с применением плацебо. У пациентов с артериальной гипертензией, СД 2 типа и нефропатией, получавших лозартан в дозе 100 мг в сутки и оптимизированную сопутствующую гипотензивную терапию, добавление алискирена в дозе 300 мг в сутки приводит к клинически значимому снижению соотношения альбумин/креатинин в моче на 20% по сравнению с плацебо и на 50% по сравнению с исходным (24,7% и 12,5% в группах, принимающих алискирен и плацебо, соответственно).

Фармакокинетика

Всасывание

Время достижения ($ТС_{max}$) после приема внутрь составляет 1-3 часа, абсолютная биодоступность - 2,6%. Прием алискирена в сочетании с пищей, богатой жирами, снижает максимальную концентрацию в плазме крови ($С_{max}$) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), тем не менее, это не оказывает существенного влияния на фармакодинамику алискирена. Поэтому алискирен можно принимать независимо от времени приема пищи. Фармакокинетика ($С_{max}$ и AUC) алискирена линейна в интервале доз от 75 до 600 мг. Равновесная концентрация алискирена в плазме крови достигается между 5-м и 7-м днем при ежедневном приеме один раз в сутки. При этом, концентрация алискирена в плазме крови в 2 раза превышает таковую после однократного приема внутрь.

Распределение

После приема внутрь алискирен равномерно распределяется в организме. Средний объем распределения после внутривенного введения в равновесном состоянии составляет около 135 л, что подтверждает значительное внесосудистое распределение алискирена. Алискирен умеренно связывается с белками плазмы крови (47 - 51%) независимо от концентрации.

Метаболизм и выведение

$T_{1/2}$ алискирена составляет 40 часов (варьирует от 34 до 41 часа). Около 1,4% от принятой внутрь дозы метаболизируется с участием изоферментa CYP3A4. Алискирен выводится, в основном, в неизмененном виде через кишечник (78%). После приема внутрь около 0,6% алискирена выводится почками. Средний плазменный клиренс после внутривенного введения составляет около 9 л/час.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нарушение функции почек

Значения AUC и C_{max} алискирена у пациентов с нарушением функции почек после однократного приема внутрь и после достижения равновесной концентрации в 0,8-2 раза выше значений у здоровых добровольцев. Однако корреляции между вышеуказанными изменениями и степенью нарушений функции почек не выявлено.

Коррекции начальной дозы у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек не требуется. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м^2) применение алискирена противопоказано. Одновременное применение алискирена с АРА II или ингибиторами АПФ у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2) противопоказано.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, однократный прием внутрь алискирена в дозе 300 мг сопровождался незначительными изменениями фармакокинетики алискирена (увеличение C_{max} менее чем в 1,2 раза, увеличение AUC в 1,6 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. Продолжительность гемодиализа не оказывала существенного влияния на фармакокинетику алискирена у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. При необходимости применения алискирена у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, коррекции дозы не требуется. Однако применение алискирена противопоказано у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Нарушение функции печени

Фармакокинетика алискирена значительно не изменяется у пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции печени, поэтому нет необходимости в коррекции начальной дозы.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Коррекции дозы у пациентов старше 65 лет не требуется.

Показания к применению:

— артериальная гипертензия.

Относится к болезням:

- Артериальная гипертензия
- Гипертензия

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к алискирену или любому компоненту препарата;

— анурия, тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин и/или концентрация креатинина в плазме крови ≥ 150 мкмоль/л для женщин и ≥ 177 мкмоль/л - для мужчин);

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— наследственный и/или идиопатический ангионевротический отек;

— ангионевротический отек при применении алискирена (в анамнезе);

— одновременное применение с сильными ингибиторами Р-гликопротеина - циклоспорином или итраконазолом;

— одновременное применение алискирена с АРА II или ингибиторами АПФ у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2);

— беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью: односторонний и/или двусторонний стеноз почечной артерии, либо стеноз артерии единственной почки, снижение ОЦК (например, вследствие потери крови, выраженной и длительной диареи, продолжительной рвоты и т. д.), сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени, сахарный диабет, заболевания почек, гипонатриемия, гиперкалиемия, состояние после трансплантации почки, ХСН III-IV функциональный класс по классификации NYHA, одновременное применение фуросемида у пациентов с ХСН, одновременное применение препаратов, способных повышать содержание калия в сыворотке крови (в том числе нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы АПФ или АРА II). одновременное применение умеренных ингибиторов Р-гликопротеина (кетоконазол, верапамил, кларитромицин, телитромицин, эритромицин, амиодарон), индукторов Р-гликопротеина (рифампицин) и грейпфрутового сока.

Способ применения и дозы:

Внутрь, принимать с небольшим количеством пищи один раз в сутки, предпочтительно в одно и то же время. Не следует запивать грейпфрутовым соком.

Препарат Риксила можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами, за исключением ингибиторов АПФ или АРА II у пациентов с СД и нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2).

Рекомендуемая начальная доза препарата Риксила - 150 мг (1 таблетка) один раз в сутки. Максимальный антигипертензивный эффект (85-90%) развивается в течение 2-х недель после начала применения в дозе 150 мг один раз в сутки. При недостаточном контроле АД доза может быть увеличена до 300 мг один раз в сутки.

Применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)

Коррекции начальной дозы у пациентов пожилого возраста старше 65 лет не требуется. У пациентов пожилого возраста при увеличении дозы до 300 мг/сут не отмечается клинически значимого дополнительного снижения АД.

Пациенты младше 18 лет

Препарат Риксила не следует применять пациентам младше 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (СКФ > 30 мл/мин/1,73 м^2) коррекции начальной дозы не требуется.

Препарат Риксила не следует назначать пациентам с тяжелым нарушением функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1.73 м^2).

Одновременное применение препарата Риксила с АРА II и ингибиторами АПФ у пациентов с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции печени коррекции начальной дозы не требуется.

Побочное действие:

Безопасность алискирена оценивалась у пациентов, в том числе у пациентов, получающих терапию алискиреном длительно, более 6 мес - 1 года.

Серьезные побочные реакции включают анафилактические реакции и отек Квинке, которые встречались редко (менее 1 случая на 1000 пациентов) при постмаркетинговом применении алискирена. Наиболее частым побочным эффектом является диарея.
Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто ≥ 1/10

часто от ≥ 1/100 до < 1/10

нечасто от ≥ 1/1000 до < 1/100

редко от ≥ 1/10000 до < 1/1000

очень редко < 1/10000

частота неизвестна не может быть оценена на основе имеющихся данных.

В пределах каждой группы частота побочных реакций представлена в порядке уменьшения значимости.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко: реакции гиперчувствительности и анафилактические реакции.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: головокружение.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто: ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов:

нечасто: выраженное снижение АД.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто:кашель.

Нарушения со стороны ЖКТ:

часто: диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто: кожная сыпь, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и реакции со стороны слизистой оболочки полости рта, крапивница, кожный зуд;

редко: ангионевротический отек, эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

часто: артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто: острая почечная недостаточность, нарушение функции почек.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

нечасто: периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные:

часто: гиперкалиемия;

нечасто: повышение активности «печеночных» ферментов;

редко: снижение гемоглобина и гематокрита, повышение концентрации креатинина в плазме крови.

Описание некоторых побочных эффектов

Лабораторные данные

Клинически значимые изменения стандартных лабораторных показателей нечасто связаны с применением препарата Риксила.

При применении алискирена у пациентов с артериальной гипертеизией клинически значимых изменений концентрации общего холестерина, липопротеинов высокой плотности (Хс ЛПВП), а также триглицеридов, глюкозы или мочевой кислоты в плазме крови натощак не отмечалось.

На фоне терапии алискиреном редко наблюдалось незначительное снижение гемоглобина и гематокрита (в среднем на 0,05 ммоль/л и 0,16 об. %, соответственно), которое не требовало отмены препарата. Снижение гемоглобина и гематокрита наблюдается также при применении других препаратов, влияющих на РААС, в частности ингибиторов АПФ и АРА II.

Повышение содержания калия в сыворотке крови на фоне применения алискирена более выражено при одновременном применении других препаратов, действующих на РААС, или при приеме НПВП. При необходимости комбинированной терапии рекомендуется периодически определять функцию почек, включая содержание электролитов сыворотки крови. Одновременное применение алискирена с ингибиторами АПФ или АРА II противопоказано пациентам с СД или нарушением функции почек (СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2).

Передозировка:

Симптомы

Данные по передозировке алискиреном ограничены. Наиболее вероятным проявлением передозировки является выраженное снижение АД.

Лечение

При выраженном снижении АД необходима симптоматическая терапия. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, диализный клиренс алискирена был низким (< 2% от величины клиренса алискирена при приеме внутрь). Поэтому диализ не эффективен при передозировке алискирена.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Нет данных о применении препарата Риксила у беременных, тем не менее, известно, что применение препаратов, оказывающих прямое действие на РААС, может вызвать патологию плода и новорожденного, а также привести к их гибели. Поэтому не следует применять препарат Риксила в I триместре беременности и женщинам, планирующим беременность. Препарат Риксила противопоказан во II и в III триместрах беременности. Перед применением препаратов, влияющих на РААС, врач должен проинформировать пациентку репродуктивного возраста о возможном риске для плода. При наступлении беременности применение препарата Риксила следует немедленно прекратить.

Неизвестно, выводится ли алискирен с грудным молоком. Алискирен выводится с грудным молоком у лактирующих крыс. В период лечения грудное вскармливание необходимо прекратить.

Фертильность

В доклинических исследованиях репродуктивной токсичности у крыс не было выявлено отрицательного воздействия алискирена на фертильность.

Данные о воздействии алискирена на фертильность у человека отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Одновременное применение противопоказано

Двойная блокада РААС

Одновременное применение с АРА II или ингибиторами АПФ у пациентов с СД или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2) противопоказано.

Сильные ингибиторы Р-гликопротеина (P-gp)

В исследовании по изучению взаимодействия при применении однократной дозы (75 мг) алискирена и циклоспорина (в дозах 200 мг и 600 мг) у здоровых добровольцев C_{max} и AUC алискирена увеличиваются в 2,5 раза и 5 раз, соответственно. Увеличение C_{max} и AUC может быть выше при применении более высоких доз алискирена.

У здоровых добровольцев при применении алискирена (в дозе 150 мг) одновременно с итраконазолом (в дозе 100 мг) отмечалось увеличение C_{max} и AUC алискирена в 6,5 и 5,8 раз, соответственно.

Поэтому одновременное применение препарат Риксила с сильными ингибиторами P-gp противопоказано.

Одновременное применение не рекомендовано

Грейпфрутовый сок

При одновременном применении алискирена в дозе 150 мг и 300 мг и грейпфрутового сока снижается AUC алискирена на 61% и 38%, соответственно, а также уменьшается его C_{max}. Вероятно, это связано с ингибированием опосредованного транспортными полипептидами органических анионов (ТПОА) поглощения алискирена в ЖКТ при применении грейпфрутового сока.

Одновременное применение с осторожностью

Взаимодействие на уровне P-gp

В исследованиях invitro установлено, что P-gp (MDR1/Mdr1a/1b) - мембранный транспортер, который имеет важное значение в регуляции всасывания в кишечнике и выведения алискирена с желчью. Рифампицин является индуктором P-gp, поэтому при одновременном с ним применении биодоступность алискирена уменьшается примерно на 50%. При одновременном применении с другими индукторами P-gp (например, препараты Зверобоя продырявленного), биодоступность алискирена, возможно, так же снижается.

Известно, что P-gp также контролирует распределение в организме. Ингибиторы P-gp могут увеличить концентрацию алискирена в тканях по отношению к его плазменной концентрации. Выраженность лекарственного взаимодействия на уровне P-gp зависит от степени ингибирования транспортера.

Умеренные ингибиторы P-gp

Одновременное применение умеренного ингибитора P-gp - кетоконазола (200 мг) или верапамила (240 мг) и алискирена (300 мг) повышает AUC алискирена на 76% и 97%, соответственно. Изменение концентрации алискирена в плазме крови, при одновременном применении с кетоконазолом или верапамилом, должно соответствовать диапазону концентраций, который достигается при увеличении дозы алискирена в 2 раза. Доказана безопасность применения алискирена в дозе 600 мг, что больше максимально рекомендуемой дозы в 2 раза. Экспериментальные исследования показывают, что одновременное применение алискирена и кетоконазола повышает всасывание алискирена в ЖКТ и снижает его выведение с желчью через кишечник. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с кетоконазолом, верапамилом и другими умеренными ингибиторами P-gp (например, кларитромицином, телитромицином, эритромицином, амиодароном).

Калийсберегающие диуретики, калийсодержащие заменители пищевой соли, соли калия или любые другие средства, способные повышать содержание калия в сыворотке крови

При необходимости одновременного применения с солями калия, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли или любыми другими средствами, способными повышать содержание калия в сыворотке крови, НПВП и, учитывая опыт применения других препаратов, влияющих на РААС, следует соблюдать осторожность. Одновременное применение с АРА II или ингибиторами АПФ у пациентов с СД или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2) противопоказано.

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

При одновременном применении алискирена, как и других препаратов, действующих на РААС, с НПВП возможно уменьшение антигипертензивного эффекта алискирена. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (пациенты с гиповолемией или пациенты пожилого возраста) одновременное применение алискирена с НПВП может привести к дальнейшему ухудшению функции почек, в том числе развитию острой почечной недостаточности (обычно обратимой). В связи с этим, применять алискирен одновременно с НПВП следует с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста.

Фуросемид

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

Учитывая возможное снижение системной биодоступности фуросемида, при применении алискирена одновременно с фуросемидом в начале и в процессе терапии необходимо корректировать дозу фуросемида в зависимости от клинического эффекта.

Варфарин

Действие алискирена на фармакокинетику варфарина не изучалось.

Прием нищи

Жирная пища значительно снижает всасывание алискирена.

Нет лекарственного взаимодействия

По результатам клинических фармакокинетических исследований не было выявлено взаимодействия алискирена с аценокумаролом, атенололом, целекоксибом, пиоглитазоном, аллопуринолом, изосорбида 5-мононитратом, гидрохлоротиазидом, фенофибратом, ирбесартаном, рамиприлом, гипогликемическими средствами для приема внутрь и инсулином.

Одновременное применение азискирена с метформином (↓ 28%), амлодипином (↑ 29%) или циметидином (↑ 19%) в равновесном состоянии увеличивает показатели AUC и C_{max} для алискирена на 20% - 30%, с аторвастатином - на 50%. При этом, одновременное применение не оказывает значимого влияния на фармакокинетику указанных препаратов, поэтому коррекции дозы препарата Риксила или одновременно применяющихся вышеперечисленных препаратов не требуется.

При одновременном применении с *дигоксином и верапамилом* биодоступность алискирена может незначительно снизиться.

Взаимодействия с изоферментами системы CYP450

Алискирен не ингибирует изоферменты цитохрома P450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A) и не индуцирует изофермент CYP3A4. Поскольку алискирен незначительно метаболизируется изоферментами CYP450, клинически значимое влияние на биодоступность препаратов, являющихся индукторами или ингибиторами изоферментов CYP450 или метаболизирующихся с его участием, маловероятно.

Однако, ингибиторы изофермента CYP3A4 могут воздействовать на P-gp. Поэтому, возможно увеличение системной экспозиции (AUC и C_{max}) алискирена при одновременном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4, которые подавляют P-gp (см. «Субстраты и слабые ингибиторы P-gp»).

Субстраты и слабые ингибиторы P-gp

Клинически значимого взаимодействия с такими слабоактивными ингибиторами P-gp, как атенолол, дигоксин, амлодипин или циметидин, не выявлено. Одновременное применение с активным ингибитором P-gp - аторвастатином (в дозе 80 мг), в равновесном состоянии вызывает повышение AUC и C_{max} алискирена (в дозе 300 мг) на 50%.

Ингибиторы транспортных полипептидов органических анионов

По данным доклинических исследований алискирен может быть субстратом ТПОА. Существует потенциальная возможность взаимодействия при одновременном применении с ингибиторами ТПОА (см. взаимодействие с грейпфрутовым соком).

Особые указания и меры предосторожности:

Общие

В случае развития тяжелой и стойкой диареи терапию препаратом Риксила следует прекратить.

У пациентов с ХСН III-IV функционального класса по классификации NYHA препарат Риксила следует применять с осторожностью.

Следует применять с осторожностью у пациентов с ХСН, получающих фуросемид (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Двойная блокада РААС

У пациентов при одновременном применении препаратов, воздействующих на РААС, возможно развитие артериальной гипотензии, обморока, инсульта, гиперкалиемии и нарушений функции почек (включая острую почечную недостаточность). В связи с этим, двойная блокада РААС (одновременное применение алискирена и ингибиторов АПФ или АРА II) не рекомендуется.

Одновременное применение с АРА II или ингибиторами АПФ у пациентов с СД или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2) противопоказано.

Анафилактические реакции и ангионевротический отек

Как и при применении других лекарственных средств, действующих на РААС, ангионевротический отек (отек лица, губ, гортани и/или языка) отмечен у пациентов, получавших алискирен. У некоторых из этих пациентов в анамнезе описаны случаи развития ангионевротического отека или симптомов, указывающих на отек Квинке, при применении лекарственных препаратов, в том числе ингибиторов АПФ или АРА II. В постмаркетинговом применении ангионевротический отек был зарегистрирован при одновременном применении алискирена с ингибиторами АПФ и/или АРА II. Пациентам, имеющим в анамнезе ангионевротический отек, алискирен применять следует с осторожностью, необходимо тщательно контролировать состояние пациента, особенно в начале терапии. Прием препарата следует немедленно прекратить при признаках аллергических реакций (например, при затруднении дыхания или глотания, отеках лица, губ, языка, конечностей). В случае развития отека языка и гортани следует ввести раствор эпинефрина (адреналина). Необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей.

Нарушение функции почек

Не изучалось применение алискирена у пациентов с артериальной гипертензией и тяжелой почечной недостаточностью (концентрация креатинина в сыворотке крови ≥ 150 мкмоль/л или 1,70 мг/дл у женщин и ≥ 177 мкмоль/л или 2,00 мг/дл у мужчин и/или СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2), у пациентов на диализе, у пациентов с нефротическим синдромом или реноваскулярной гипертензией. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) применение препарата Риксила противопоказано.

При применении алискирена, как и других препаратов, действующих на РААС, следует соблюдать осторожность при наличии состояний, предрасполагающих к развитию нарушений функции почек, таких как гиповолемия (например,

вследствие потери крови, выраженной и длительной диареи, продолжительной рвоты и т. д.), сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени, СД или заболевания почек. Одновременное применение алискирена с ингибиторами АПФ или АРА II противопоказано у пациентов с СД или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2). У пациентов группы риска на

фоне применения алискирена наблюдали развитие острой почечной недостаточности, обратимой после прекращения терапии. При появлении признаков почечной недостаточности следует немедленно прекратить применение алискирена.

На фоне применения препарата Риксила возможно повышение содержания калия в сыворотке крови, которое может быть увеличено при одновременном применении с препаратами, действующими на РААС или НПВП. При необходимости такой комбинации рекомендуется периодически контролировать функцию почек, включая содержание электролитов сыворотки крови.

Гипонатриемия и/или снижение ОЦК

В начале терапии препаратом Риксила у пациентов со сниженным ОЦК и/или гипонатриемией (включая гипонатриемию, вызванную приемом высоких доз диуретиков) возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии. Перед применением препарата следует провести коррекцию нарушений водно-электролитного баланса. У пациентов со сниженным ОЦК и/или гипонатриемией лечение должно проводиться под тщательным медицинским наблюдением.

Стеноз почечной артерии

Нет опыта применения у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом единственной почки. Однако, как и при применении других препаратов, действующих па РААС, у таких пациентов повышен риск развития почечной недостаточности, в том числе острой почечной недостаточности. Поэтому, в этих случаях следует соблюдать осторожность. При развитии почечной недостаточности лечение необходимо прекратить.

Влияние па способность управлять автотранспортом и другими сложными механизмами

Не изучалось влияние препарата Риксила на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. Тем не менее, возможно развитие головокружения или повышенной утомляемости, как и при приеме любых гипотензивных препаратов. Препарат Риксила имеет незначительное влияние на способность управлять автомобилем и работу с механизмами.

При нарушениях функции почек

Значения AUC и C_{max} алискирена у пациентов с нарушением функции почек после однократного приема внутрь и после достижения равновесной концентрации в 0,8-2 раза выше значений у здоровых добровольцев. Однако корреляции между вышеуказанными изменениями и степенью нарушений функции почек не выявлено.

Коррекции начальной дозы у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек не требуется. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м^2) применение алискирена противопоказано. Одновременное применение алискирена с АРА II или ингибиторами АПФ у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2) противопоказано.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, однократный прием внутрь алискирена в дозе 300 мг сопровождался незначительными изменениями фармакокинетики алискирена (увеличение C_{max} менее чем в 1,2 раза, увеличение AUC в 1,6 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. Продолжительность гемодиализа не оказывала существенного влияния на фармакокинетику алискирена у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. При необходимости применения алискирена у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, коррекции дозы не требуется. Однако применение алискирена противопоказано у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

При нарушениях функции печени

У пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции печени коррекции начальной дозы не требуется.

Применение в пожилом возрасте

Коррекции дозы у пациентов старше 65 лет не требуется.

Применение в детском возрасте

Препарат противопоказан детям до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Условия хранения:

При температуре не выше 25°С, в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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