



راسيليز

التكريب

المادة الفعالة: أليسكربين على هيئة أليسكربين هيميفيومارات.

السواغ: سواغ لعمل أقراص

الشكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة في كل وحدة راسيليز١٥٠ مجم

أقراص مغلفة تحتوي على ١٥٠ مجم أليسكربين

راسيليز٣٠٠ مجم

أقراص مغلفة تحتوي على ٣٠٠ مجم أليسكربين

دواعي الاستعمال / الاستخدامات الممكنة

علاج الإرتفاع الأساسي لضغط الدم.

الجرعة وطريقة الاستعمال

يُقدّم راسيليز علاجاً فعالاً، مرة واحدة يومياً، خافضاً لضغط الدم المرتفع في المرضى

البالغين، بغض النظر عن النوع، أو السن، أو مؤشر كتلة الجسم، أو الجنس.

الجرعة الابتدائية الموصى بها من راسيليز هي ١٥٠ مجم مرة واحدة يومياً. في المرضى

الذين لا يحققون السيطرة الكافية على ضغط الدم، يمكن زيادة الجرعة إلى ٣٠٠ مجم

مرة واحدة يومياً.

يتحقق التأثير الخافض لضغط الدم بشكل جوهري، وتتم السيطرة على ضغط الدم بشكل

جيد (٨٥–٩٠٪). خلال أسبوعين من بدء استعمال راسيليز ١٥٠ مجم مرة واحدة يومياً،

يمكن استخدام راسيليز بغيره أو بالاشتراك مع أدوية أخرى خافضة لضغط الدم.

المرتفع.

يمكن تناول راسيليز مع الطعام أو بدونه.

الاستعمال في المرضى المسنين (فوق 1٥ سنة من العمر)

لا يلزم تعديل الجرعة الابتدائية في المرضى المسنين.

الاستعمال في مرضى الضعف الكلوي

لا يلزم تعديل الجرعة الابتدائية في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي طفيف إلى

شديد، ولكن يجب توخي الحذر في مرضى الضعف الكلوي الشديد (انظر **التحذيرات**

والاحتياطات والحرائك الدوائية).

الاستعمال في مرضى الضعف الكبدي

لا يلزم تعديل الجرعة الابتدائية في المرضى الذين لديهم ضعف كبدي طفيف إلى شديد

(انظر **الحرائك الدوائية**).

الاستعمال في الأطفال والمراهقين

لم تُجرِ أبحاث على أمان وفعالية راسيليز في الأطفال والمراهقين (تحت ١٨ سنة من

العمر). لذلك لا يوصى باستعمال راسيليز في هذه الفئة من المرضى.

1214637 R02 TA

موانع الاستعمال

الحساسية المفرطة للمادة الفعالة أو لأي من السواغ.

الحمل والإرضاع (انظر **الحمل والإرضاع**).

التحذيرات والاحتياطات

المرضى الذين لديهم استعمال استخدام للصوديوم و/ أو الحجم

قد يحدث انخفاض لضغط الدم مصحوب بأعراض عقب بدء استعمال راسيليز في

المرضى الذين لديهم استعمال ملحوظ للحجم و/أو استعمال شديد للصوديوم (مثلاً في

المرضى الذين يتلقون جرعات عالية من مدرات البول). لذلك يجب تصحيح هذه الأحوال

قبل إعطاء راسيليز، ولا فيجب بدء العلاج تحت الإشراف الطبي الدقيق.

الضعف الكلوي

في الدراسات الإكلينيكية، لم تتم دراسة راسيليز في المرضى الذين لديهم ارتفاع في

ضغط الدم مع خلل شديد في الوظيفة الكلوية (الكرياتينين ≥ ١٥٠ ميكرومول/ لتر

في النساء، أو ١٧٧ ميكرومول/ لتر في الرجال و/أو GFR التقديري < ٣٠ ملليلتر/

دقيقة)، أو في المرضى الذين لديهم تاريخ عن دليزة، أو متلازمة كلاثية، أو ارتفاع

في ضغط الدم لسبب وعائي كلوي. عند استعمال راسيليز في المرضى الذين لديهم

ارتفاع في ضغط الدم مع ضعف كلوي شديد، يجب توخي الحذر نظراً لأن بيانات الأمان

الخاصة عن راسيليز في هؤلاء المرضى محدودة. المواد الأخرى التي تعمل على جهاز

رينين – أنجيوتنسين (RAS) قد تؤدي إلى ارتفاع مستويات البوتاسيوم، والكرياتينين،

ونيتروجين بولينا الدم (BUN) في المصل في هؤلاء المرضى. من الممكن أيضاً توقع تأثير

مماثل مع راسيليز.

ضيق الشريان الكلوي

لا توجد بيانات متاحة بشأن استعمال راسيليز في المرضى الذين لديهم ضيق بالشريان

الكلوي على جانب واحد أو على الجانبين.

الاستعمال بالتزامن مع سيكلوسبورين A

لا يوصى باستعمال أليسكربين بالتزامن مع سيكلوسبورين، وهو مثبط قوي جداً لمادة

P – جلايكوبروتين (انظر **التأثرات**).

التأثرات

راسيليز له قدرة منخفضة على التأثير مع المستحضرات الدوائية الأخرى.

تمّت دراسة المركبات التالية في الدراسات الإكلينيكية للحرائك الدوائية ولم

تُكتشف أي تأثيرات: أسيتونوكمارول، سيليكوكسيب، فينوفبريرات، بيبوجلتازون،

ألوپورينول، أيزوسوربيد – ٥، مونونيترات، إيريميماتان، ديجوكسين، راميبيريل،

هيدروكلوروثيازيد.

لم يؤثر أليسكربين بدرجة ملحوظة على الحرائك الدوائية لآتورفاستاتين، أو فالسارتان،

أو ميتفورمين، أو أملوبيدين، عند إعطائه بالاشتراك معهم، وبالتالي لا يلزم تعديل

الجرعة عند استعمال هذه المواد بالاشتراك معه.

حدث تغير بنسبة ٢٠-٢٠٪ في C_{max} أو AUC الخاص بأليسكربين عند إعطاء أليسكربين

بالاشتراك مع المواد التالية: فالسارتان (خفض بنسبة ٢٨٪)، ميتفورمين (خفض بنسبة

٢٨٪)، أملوبيدين (زيادة بنسبة ٢٩٪، سيميتيدين (زيادة بنسبة ١٩٪).

تأثرات CYP450

لا يثبط أليسكربين أيزونازيمات CYP450 (CYP1A2 و C8 و 2C9 و 2C19 و 2D6 و 2E1

و CYP3A٨)، كما أنه لا يفعّل ٣A4 CYP. يؤيخ أليسكربين بدرجة طفيفة فقط بانزيمات

ستوكورم P450. لذلك لا يُتوقع أن يؤثر أليسكربين على التعرض للجهازى للمواد التي

تثبط، أو تعفّر، أو تؤيخ بهذه الإنزيمات.

تأثرات P – جلايكوبروتين

في الدراسات قبل الإكلينيكية، وُجد أن Pgp (MDR1/Mdrla1b هو الجهاز الهروبي

الرئيسي التضمن في امتصاص وتوزيع أليسكربين.

ركائز Pgp أو مخططاته الضعيفة إلى المتوسطة

لم تُشاهد أي تأثيرات يُعتد بها مع أتينولول أو ديجوكسين.

مُثبطات Pgp القوية

حدثت زيادة بنسبة ٥٠٪ في AUC و C_{max} لأليسكربين (٣٠٠ مجم) عند حالة الثبات

عند إعطائه مع أتورفاستاتين (٨٠ مجم) أدى إعطاء كيتوكونازول (٣٠٠ مجم)

بالاشتراك مع أليسكربين (٣٠٠ مجم) إلى زيادة ٨٠٪ في مستويات أليسكربين في

البلزما (AUC و C_{max}). تشير الدراسات قبل الإكلينيكية إلى أن الاستعمال المشترك

لأليسكربين وكيتوكونازول يحفز امتصاص أليسكربين من القناة الهضمية ويقلل

الإخراج في الصفراء. من المتوقع أن يكون تغير مستويات أليسكربين في البلازما

في وجود أتورفاستاتين أو كيتوكونازول في النطاق الذي يتحقق عند مضاعفة جرعة

أليسكربين. وُجد في التجارب الإكلينيكية المنضبطة أنه من الممكن تحمل جرعات

من أليسكربين تصل إلى ٦٠٠ مجم، أو ضعف الجرعة العلاجية القصوى الموصى بها،

وبالتالي لا يلزم تعديل الجرعة.

مُثبطات Pgp القوية جداً

أظهرت إحدى دراسات التأثير الدوائي مع الجرعة المفردة في الأشخاص الأصحاء أن

سيكلوسبورين (٣٠٠ مجم و ٦٠٠ مجم) يؤدي إلى زيادة C_{max} لأليسكربين ٧٥ مجم

بمقدار ٣٠٥ ضعف تقريبا و AUC بمقدار ٥ أضعاف تقريبا، لذلك لا يوصى بالاستعمال

التزامن للمستحضرين الدوائيين (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

فيوروسيميد

عند إعطاء أليسكربين بالاشتراك مع فيوروسيميد، انخفضت AUC و C_{max} الخاص

بفيوروسيميد بنسبة ٢٨٪ و ٤٩٪، على الترتيب. لذلك يوصى بمراقبة الفاعلية عند بدء

العلاج، وإذا لزم الأمر، يتم تعديل جرعة فيوروسيميد لتجنب إمكانية نقص الجرعة في

الأحوال الإكلينيكية التي بها حمل جمعي زائد.

البوتاسيوم ومدرات البول المقصدة للبوتاسيوم

بناءً على الخبرة مع المواد الأخرى التي تؤثر على جهاز رينين– أنجيوتنسين، قد يرتفع

البوتاسيوم في المصل بسبب استعمال أليسكربين بالتزامن مع مدرات البول المقصدة

لبوتاسيوم، أو إضافات البوتاسيوم، أو بدائل الملح المحتوية على البوتاسيوم. يجب

توخي الحذر إذا كان الاستعمال التزامن ضرورياً (انظر **الآثار المناوئة**).

الحمل والإرضاع

الحمل

لا توجد بيانات مناسبة عن استعمال أليسكربين في النساءوامل. لم يسبب

أليسكربين بسبب في الجنان والدرآن (انظر **البيانات قبل الإكلينيكية**). المواد الأخرى

التي تعمل مباشرة على جهاز رينين – أنجيوتنسين (RAS) كانت مصحوبة بتشوهات

خطيرة لأجنة ووفيات للمواليد. لذلك شانه شأن أي مادة تعمل مباشرة على RAS،

لا ينبغي استعمال راسيليز أثناء الحمل أو في النساء اللاتي يخططن للحمل (انظر

موانع الاستعمال). يجب على المخصصين في الرعاية الصحية الذين يصغون أي

مستحضرات دوائية تعمل على RAS أن يخبروا النساء القادرات على الإنجاب عن

المخاطرة الكامنة لهذه المستحضرات أثناء الحمل. إذا تم اكتشاف الحمل أثناء العلاج،

يجب وقف استعمال راسيليز في أقرب وقت ممكن.

الإرضاع

يُحظر استعمال راسيليز في النساء المرضعات.

لا يُعرف ما إذا كان أليسكربين يُفرّز في لبن الإنسان. وهو يُفرّز في لبن الجنان

المرضة.

الآثار على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات

لم تُجرِ دراسات على آثار هذا المستحضر على القدرة على القيادة أو تشغيل الآلات.

غير أنه عند قيادة المركبات أو تشغيل الآلات يجب أن يوضع في الاعتبار أنه من

الممكن حدوث دوار أو تعب في أحيان قليلة أثناء استعمال أي علاج خافض لضغط

الدم المرتفع.

الآثار المناوئة

تم تقييم أمان راسيليز في أكثر من ٧٨٠٠ مريضاً، من بينهم أكثر من ٢٣٠٠ تلقوا العلاج

لمدة ٦ أشهر، وأكثر من ١٣٠٠ تلقوا العلاج لمدة سنة واحدة. لم يوجد ارتباط بين معدل

حدوث الآثار المناوئة وبين النوع، أو السن، أو مؤشر كتلة الجسم، أو الجنس، أو العرق.

وقد كانت القدرة جيدة على تحمل العلاج براسيليز. وكان المعدل الإجمالي لحدوث الآثار

المناوئة عقب جرعات تصل إلى ٣٠٠ مجم في نفس النطاق مثلما يحدث مع العلاج

الموه. وكانت التفاعلات المناوئة بصفة عامة خفيفة وعابرة بطبيعتها وفي أحوال نادرة

فقط أدت إلى وقف العلاج. وكان الأثر المناوئ الأكثر شيوعاً هو الإسهال.

في الدراسات الإكلينيكية المنضبطة، حدثت الزئمة الوعائية بصفة نادرة أثناء العلاج

براسيليز، وكانت المعدلات مماثلة لتلك الحادثة مع العلاج الموه وهيدروكلوروثيازيد.

عند حدوث أي علامات توجي يتفاعل أرجي (بصفة خاصة صعوبات في التنفس أو البلع،

أو تورم الوجه، أو الأطراف، أو العينين، أو الشفتين، أو اللسان)، يجب على المرضى أن

يقفوا عن العلاج ويتصلوا بمصحباً بزيادة في معدل حدوث السعال الجاف، مثلما يحدث

بصفة نمطية مع مثبطات ACE. كان معدل حدوث السعال متماثلاً في المرضى الذين

تلقوا العلاج الموه (٠.٦٪) والمرضى الذين تلقوا راسيليز (٠.٩٪).

معدلات تكرار التفاعلات المناوئة المذكورة أدناه يتم تعريفها طبقاً لتألفاق التالي:

شائع جداً: <١٪/شائع: <١٠٪/إلى <١٠٪/١٠٠٪ غير شائع: <١٪/١٠٠٠٪ إلى <١٠٪/١٠٠٠٠٪

إلى <١٠٠٠٪/١٠٠٠٠٪ شادراً جداً: <١٠٠٠٪/١٠٠٠٠٪، وتشمل الحالات المتعزلة داخل كل

مجموعة من معدلات التكرار، الآثار المناوئة مذكورة بالترتيب التنازلي لخطورتها.

اضطرابات هضمية

شائع: إسهال

اضطرابات جلدية

غير شائع: طفح

النتائج المعملية

في الدراسات الإكلينيكية المنضبطة، حدثت بصفة نادرة فقط بالارتباط بإعطاء

راسيليز تغيرات يُعتد بها إكلينيكيًا في القياسات المعملية التقليدية. في الدراسات

الإكلينيكية في مرضى ارتفاع ضغط الدم، لم يكن لراسيليز آثار هامة إكلينيكيًا على

الكولسترول الإجمالي، أو البروتينات الدهنية عالية الكثافة (HDL)، أو الجلسريدات

الثلاثية أثناء الصيام، أو الجلوكوز أثناء الصيام، أو حمض البوليك.

الهيموجلوبين والهيماتوكريت

شوهدت انخفاضات صغيرة في الهيموجلوبين والهيماتوكريت (متوسط الانخفاضات

حوالي ٠.٥ مللي مول/ لتر و ١.٦ ٪ حجم في المنة، على الترتيب). لم يضرط أي

من المرضى إلى وقف العلاج بسبب الأنيميا. يُشاهد هذا الأثر أيضاً مع المواد الأخرى

التي تعمل على جهاز رينين– أنجيوتنسين، مثل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين

(مثبطات ACE) وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين.

بوتاسيوم المصل

كانت الزيادات في بوتاسيوم المصل طفيفة ونادرة في مرضى ارتفاع ضغط الدم الأساسي

الذين يُعالجون براسيليز وحده (٠.٩٪ مقابل ٠.٦٪ مع العلاج الموه). ولكن في إحدى

الدراسات حيث تم استخدام راسيليز بالاشتراك مع أحد مثبطات ACE في مرضى

السكر، كانت الزيادات في بوتاسيوم المصل أكثر تكراراً (٥.٥٪).

أى دواء يعمل على جهاز رينين– أنجيوتنسين، يوصى بالمراقبة الروتينية للإلكتروليلات

ووظيفة الكلوية في مرضى السكر الذي يستخدمون راسيليز.

تجاوز الجرعة

توجد بيانات محدودة بشأن تجاوز الجرعة في البشر. العلامة الرئيسية التي يُرّجح

حدوثها عند تجاوز الجرعة هي انخفاض ضغط الدم، بسبب تأثير أليسكربين الخافض

لضغط الدم. إذا حدث انخفاض لضغط الدم مصحوب بأعراض، يجب تقديم العلاج

الداعم.

الخواص والآثار

الكود ATC: C09XA٠٢

المجموعة الدوائية العلاجية: مثبط الرينين

آلية الفعول

راسيليز هو مثبط غير ببتيدي للرينين البشري، قوي، انتقائي، مباشر، فعال عن

طريق الفم، وهو يعمل على جهاز رينين – أنجيوتنسين (RAS) بأن يرتبط بإنزيم الرينين،

وبالتالي فإنه يصد تحويل الأنجيوتنسين إلى أنجيوتنسين ١. وهو بهذه الطريقة

يقلل نشاط الأنجيوتنسين ويمتصبات أنجيوتنسين ١ وأنجيوتنسين ٢ في البلازما.

الآثار الدوائية

يُفرز الرينين بواسطة الكلى ردأ على نقص حجم الدم والإرواء الكلوي. هذا التفاعل يبدأ

دورة تشمل جهاز رينين– أنجيوتنسين (RAS) وقلعة أرجاعية لتوازن البيئة الداخلية.

يلتصق أليسكربين بالأنجيوتنسينوجين لتوليد أنجيوتنسين ١

(Ang I). يتحول Ang I بإنزيم Ang II لتأنيوتنسين (ACE) وبمسارات غير ACE إلى

الأنكابتيند النشط أنجيوتنسين ٢ (Ang II). أنجيوتنسين ٢ يقيض قوى للأوعية ويؤدي

إلى إطلاق الكاتيكولامين من لب الكظر والنهايات العصبية قبل المشيكية، وهو يحفز

أيضاً إفراز الألدوستيرون وإعادة امتصاص الصوديوم. الناتج الصافي لهذه الآثار

هو ارتفاع ضغط الدم. يؤدي ارتفاع Ang II بشكل مزمن إلى إطلاق واسمات ووسائط

التهاب والتكيف، مما يسبب في النهاية تلف العضو النهائي. يثبط أيضاً Ang II

إطلاق الرينين، وبالتالي يسبب ارتفاعاً سلبياً. هناك ارتباط مستقل بين ارتفاع نشاط

رينين البلازما (PRA) وبين زيادة المخاطرة القلبية الوعائية في المرضى ذوي ضغط الدم

المرتفع وضغط الدم الطبيعي.

جميع المواد التي تثبط هذا الجهاز، وتشمل مثبطات الرينين، تخدم الحلقة الارتجاعية

السلبية، مما يؤدي إلى زيادة تعويضية في تركيزات الرينين في البلازما. عندما تحدث

هذه الزيادة أثناء العلاج بأحد مثبطات ACE أو بأحد حاصرات مستقبلات أنجيوتنسين

٢ (ARB)، يكون ذلك يعاكساً بارتفاع PRA. على النقيض، أثناء العلاج بأليسكربين،

تُثبط الآثار على الحلقة الارتجاعية، وتكتسبة كل من Ang I و Ang II

II، بغض النظر عما إذا كان أليسكربين يُستخدم كعلاج حاد أو بالاشتراك مع أدوية

أخرى خافضة لضغط الدم المرتفع.

يؤدي العلاج براسيليز إلى خفض PRA في المرضى ذوي ضغط الدم المرتفع. في الدراسات

الإكلينيكية تراوح الانخفاض في PRA من ٥٠ إلى ٨٠٪. حدثت انخفاضات مماثلة عند

الجمع بين أليسكربين وبين الأدوية الأخرى الخافضة لضغط الدم المرتفع.

الفاعلية الإكلينيكية

في المرضى ذوي ضغط الدم المرتفع، يحقق راسيليز انخفاضاً مستمراً ومرتبطاً بالجرعة

في كل من ضغط الدم الانقباضي والانساطي. أدى إعطاء راسيليز مرة واحدة يومياً

بجرعات ١٥٠ مجم و ٣٠٠ مجم إلى انخفاض فعال في ضغط الدم طوال فترة الـ ٢٤ ساعة

التي تفصل بين الجرعات (مع الحفاظ على الفاشدة في الصباح الباكر). وكانت الشوه

بين الفاء والمنة لضغط الدم الانساطي ٩٨٪ مع الجرعة ٣٠٠ مجم بعد أسبوعين. شوهد

٨٥ إلى ٩٠٪ من التأثير الأقصى الخافض لضغط الدم. تم الحفاظ على التأثير الخافض

لضغط الدم في المرضى الذين عولجوا لمدة تصل إلى سنة واحدة، مثل