NOVARTIS

راسيليز HCT(م)

التركيب

المواد الفعالة: أليسكيرين (على هيئة أليسكيرين هيميفيومارات)، هيدروكلوروثيازيد

السواغ:
راسيليز HCT ١٥٠ مجم/ ١٢,٥ مجم: سيليلوز دقيق التبلور، كروسبوفيدون، لاكتوز مونوهيدرات، نشا القمح، بوفيدون، ستيارات ماغنسيوم، سيليكا غروانية لامائية، تلك، هيبروميلوز، ماكروجول، ثاني أكسيد التيتانيوم (E171)
راسيليز HCT ١٥٠ مجم/ ٢٥ مجم: سيليلوز دقيق التبلور، كروسبوفيدون، لاكتوز مونوهيدرات، نشا القمح، بوفيدون، ستيارات ماغنسيوم، سيليكا غروانية لامائية، تلك، هيبروميلوز، ماكروجول، أكسيد الحديد الأحمر (E172)، أكسيد الحديد الأصفر (E172)، ثاني أكسيد التيتانيوم (E171)
راسيليز HCT ٣٠٠ مجم/ ١٢,٥ مجم: سيليلوز دقيق التبلور، كروسبوفيدون، لاكتوز مونوهيدرات، نشا القمح، بوفيدون، ستيارات ماغنسيوم، سيليكا غروانية لامائية، تلك، هيبروميلوز، ماكروجول، أكسيد الحديد الأسود (E172)، أكسيد الحديد الأحمر (E172)، ثاني أكسيد التيتانيوم (E171)
راسيليز HCT ٣٠٠ مجم/ ٢٥ مجم: سيليلوز دقيق التبلور، كروسبوفيدون، لاكتوز مونوهيدرات، نشا القمح، بوفيدون، ستيارات ماغنسيوم، سيليكا غروانية لامائية، تلك، هيبروميلوز، ماكروجول، أكسيد الحديد الأحمر (E172)، أكسيد الحديد الأصفر (E172)، ثاني أكسيد التيتانيوم (E171)
قد تختلف المعلومات في بعض الدول.

الشكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة في كل وحدة

راسيليز HCT ١٥٠ مجم/ ١٢,٥ مجم
أقراص مغلفة تحتوي على ١٥٠ مجم أليسكيرين و ١٢,٥ مجم هيدروكلوروثيازيد
راسيليز HCT ١٥٠ مجم/ ٢٥ مجم
أقراص مغلفة تحتوي على ١٥٠ مجم أليسكيرين و ٢٥ مجم هيدروكلوروثيازيد
راسيليز HCT ٣٠٠ مجم/ ١٢,٥ مجم
أقراص مغلفة تحتوي على ٣٠٠ مجم أليسكيرين و ١٢,٥ مجم هيدروكلوروثيازيد
راسيليز HCT ٣٠٠ مجم/ ٢٥ مجم
أقراص مغلفة تحتوي على ٣٠٠ مجم أليسكيرين و ٢٥ مجم هيدروكلوروثيازيد

دواعي الاستعمال/ الاستخدامات الممكنة

علاج الارتفاع الأساسي لضغط الدم.

يوصى باستعمال راسيليز HCT في المرضى الذين لا تتحقق لديهم السيطرة الكافية على ضغط الدم بالعلاج الأحادي.

يوصَى باستعمال راسيليز HCT كعلاج بديل في المرضى الذين يتلقون بالفعل جرعات مكافئة من أليسكيرين وهيدروكلوروثيازيد كأقراص منفصلة.

يوصَى باستعمال راسيليز HCT في العلاج الابتدائي لضغط الدم المرتفع في المرضى الذين لديهم ارتفاع متوسط إلى شديد في ضغط الدم (ضغط الدم الانقباضي ≤ ١٦٠ مم زئبق و/أو ضغط الدم الانبساطي ≤ ١٠٠ مم زئبق).

الجرعة/ طريقة الاستعمال

يمكن تناول راسيليز HCT بغض النظر عن مواعيد تناول الوجبات.

المرضى الذين لا تتحقق لديهم السيطرة الكافية بالعلاج الأحادي
المرضى الذين لا تتحقق لديهم السيطرة الكافية على ضغط الدم باستعمال أليسكيرين أو هيدروكلوروثيازيد كعلاج أحادي يمكن تحويلهم إلى استعمال العلاج المؤتلف راسيليز HCT. الجرعة الابتدائية الموصى بها من راسيليز HCT هي ١٥٠ مجم/ ١٢,٥ مجم مرة واحدة يومياً.
في المرضى الذين لا يتحقق لديهم الخفض الكافي لضغط الدم بعد ٢ – ٤ أسابيع، يمكن معايرة الجرعة حتى الجرعة القصوى ٣٠٠ مجم/ ٢٥ مجم أليسكيرين/ هيدروكلوروثيازيد.
يتم ضبط الجرعة بطريقة فردية ويتم تعديلها وفقاً للاستجابة الإكلينيكية للمريض.

المرضى الذين يُعالَجون بشكل مناسب باستخدام أقراص منفصلة من أليسكيرين وهيدروكلوروثيازيد
المرضى الذين يتلقون بالفعل أليسكيرين وهيدروكلوروثيازيد في شكل أقراص منفصلة يمكن تحويلهم إلى استعمال قرص واحد من راسيليز HCT يحتوي على نفس جرعات المكونات الفعالة.

العلاج الابتدائي للمرضى الذين لديهم ارتفاع متوسط إلى شديد في ضغط الدم (≤ ١٦٠ مم زئبق و/أو ≤ ١٠٠ مم زئبق)
للعلاج الابتدائي، الجرعة الابتدائية الموصَى بها هي ١٥٠ مجم/ ١٢,٥ مجم مرة واحدة يومياً. إذا استمر ضغط الدم غير خاضع للسيطرة بعد ٢ إلى ٤ أسابيع من العلاج، يمكن معايرة الجرعة حتى الحد الأقصى ٣٠٠ مجم/ ٢٥ مجم أليسكيرين/ هيدروكلوروثيازيد. يجب تحديد الجرعة بطريقة فردية لكل مريض على حدة، ويتم تعديلها وفقاً للاستجابة الإكلينيكية للمريض.

الضعف الكلوي
لا يلزم تعديل الجرعة الابتدائية في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي طفيف إلى متوسط (تصفية الكرياتينين ≤ ٣٠ ملليلتر/ دقيقة/ ١,٧٣ م^2؛ انظر "الحرائك الدوائية"). نظراً لوجود مكوِّن الهيدروكلوروثيازيد، يجب توخي الحذر الخاص عند استعمال راسيليز HCT في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي شديد (تصفية الكرياتينين < ٣٠ ملليلتر/ دقيقة/ ١,٧٣ م^2؛ انظر "موانع الاستعمال" و "التحذيرات والاحتياطات").

الضعف الكبدي
لا يلزم تعديل الجرعة الابتدائية في المرضى الذين لديهم ضعف كبدي طفيف إلى متوسط. (انظر "الحرائك الدوائية"). نظراً لوجود مكوِّن الهيدروكلوروثيازيد، يجب توخي الحذر الخاص عند استعمال راسيليز HCT في المرضى الذين لديهم ضعف كبدي شديد (انظر "التحذيرات والاحتياطات").

المرضى المسنون (فوق ٦٥ سنة من العمر)
لا يلزم تعديل الجرعة الابتدائية في المرضى المسنين (انظر "الحرائك الدوائية").

الأطفال والمراهقون (تحت ١٨ سنة من العمر)
لا يوصَى باستعمال راسيليز HCT في الأطفال والمراهقين تحت ١٨ سنة من العمر نظراً لعدم وجود بيانات كافية عن الأمان والفاعلية (انظر "الحرائك الدوائية").

موانع الاستعمال

الحساسية المفرطة تجاه المواد الفعالة أليسكيرين أو هيدروكلوروثيازيد، أو تجاه مشتقات السلفوناميد، أو تجاه أي من السواغ الموجودة في راسيليز HCT.
تاريخ عن وذمة وعائية مع أليسكيرين؛ وذمة وعائية وراثية أو ذاتية المنشأ.
الحمل والإرضاع (انظر "الحمل/ الإرضاع").
يُحظَر استعمال أليسكيرين بالتزامن مع مثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE) أو حاصرات مستقبلات أنجيوتنسين ٢ (ARBs) في مرضى السكر (النوع ١ أو النوع ٢) وفي مرضى الضعف الكلوي (معدل الترشيح الكُبيبي GFR < ٦٠ ملليلتر/ دقيقة/ ١,٧٣ م^2).
انقطاع البول.

التحذيرات والاحتياطات

استعمال أليسكيرين بالتزامن مع مثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE) أو حاصرات مستقبلات أنجيوتنسين ٢ (ARBs)
حدث انخفاض في ضغط الدم، إغماء، سكتة دماغية، ارتفاع في بوتاسيوم الدم، وتدهور الوظيفة الكلوية (ويشمل الفشل الكلوي الحاد) بشكل أكثر تكراراً مع الإحصار المزدوج لجهاز رينين- أنجيوتنسين- ألدوستيرون (RAAS) بواسطة أليسكيرين بالاشتراك مع أحد مثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE) أو أحد حاصرات مستقبلات أنجيوتنسين ٢ (ARB). لذلك لا يوصَى بالجمع بين راسيليز HCT وبين مثبط ACE أو أحد حاصرات مستقبلات أنجيوتنسين ٢ (ARB). في بعض المرضى يُحظَر استعمال هذه التوليفة (انظر "موانع الاستعمال").

الوظيفة الكلوية/ التغيرات في إلكتروليتات المصل
قد يؤدي استعمال راسيليز HCT إلى تدهور الوظيفة الكلوية وارتفاع البوتاسيوم في المصل. هذا التأثير قد يشتد بالاستعمال المتزامن لأدوية مثل مثبطات ACE، أو حاصرات مستقبلات أنجيوتنسين ٢ (ARBs)، أو الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDs)، وتشمل مثبطات COX2.
المرضى الذين لديهم مرض مُسبَق في الكلى، أو مرض السكر، أو نقص حجم الدم، أو فشل قلبي، أو مرض كبدي، هم أكثر قابلية. يجب أن تُجرَى مراقبة دقيقة لإلكتروليتات المصل والوظيفة الكلوية أثناء استعمال راسيليز HCT.

الإلكتروليتات
البوتاسيوم
يمكن لمدرات البول الثيازيدية أن تسبب نقص بوتاسيوم الدم أو تؤدي إلى تفاقم نقص بوتاسيوم الدم الموجود من قبل. يجب توخي الحذر عند إعطاء مركبات الثيازيد ويجب مراقبة بوتاسيوم المصل بصفة دورية في المرضى الذين لديهم حالات مصحوبة بزيادة فقدان البوتاسيوم.
يجب تصحيح نقص البوتاسيوم قبل بدء إعطاء راسيليز HCT. عند وجود نقص متزامن في ماغنسيوم الدم، فإن هذا قد يجعل تصحيح نقص بوتاسيوم الدم أكثر صعوبة. نظراً لاحتواء راسيليز HCT على أليسكيرين، يجب أن تُجرَى إضافة البوتاسيوم بحذر شديد. جميع المرضى الذين يتلقون مدرات البول الثيازيدية يجب مراقبتهم من حيث اختلال توازن الإلكتروليتات.

الصوديوم
يمكن لمدرات البول الثيازيدية أن تسبب نقص صوديوم الدم أو تؤدي إلى تفاقم نقص صوديوم الدم الموجود من قبل. هذا قد يكون مصحوباً بأعراض عصبية (قيء، تشويش، خمول). لا ينبغي استعمال مدرات البول الثيازيدية إلا بعد تصحيح أي نقص في صوديوم الدم موجود من قبل. يجب مراقبة تركيزات الصوديوم في المصل بصفة دورية.

الكالسيوم
تؤدي مدرات البول الثيازيدية إلى نقص إخراج الكالسيوم في البول وقد تؤدي إلى ارتفاع الكالسيوم في المصل. لا ينبغي البدء في استعمال مدرات البول الثيازيدية إلا بعد تصحيح فرط كالسيوم الدم الموجود من قبل أو علاج الحالة المسئولة عنه. يجب مراقبة تركيزات الكالسيوم في المصل بصفة دورية.

استنفاد الحجم
في المرضى الذين لديهم استنفاد شديد للحجم، قد يحدث انخفاض لضغط الدم مصحوب بأعراض عقب بدء استعمال راسيليز HCT. يجب تصحيح استنفاد الحجم الموجود فعلياً قبل بدء العلاج.

التفاعلات الاستهدافية والوذمة الوعائية
مثلما يحدث مع المستحضرات الدوائية الأخرى التي تعمل على جهاز رينين- أنجيوتنسين- ألدوستيرون (RAAS)، تم الإبلاغ أيضاً عن حدوث تفاعلات حساسية مفرطة في شكل تفاعلات استهدافية ووذمة وعائية - أو أعراض توحي بالوذمة الوعائية (تورم الوجه، الشفتين، الحلق و/أو اللسان) - في المرضى الذين يستعملون أليسكيرين.
بعض المرضى المعنيين كان لديهم تاريخ عن وذمة وعائية أو أعراض توحي بالوذمة الوعائية، والتي حدثت في بعض الحالات عقب استعمال أدوية يمكن أن تسبب الوذمة الوعائية، وتشمل حاصرات RAAS (مثبطات ACE أو حاصرات مستقبلات أنجيوتنسين ٢). تم الإبلاغ عن حدوث تفاعلات استهدافية في خبرة ما بعد التسويق بمعدل تكرار غير معروف (انظر "الآثار المناوئة"). يجب توخي الحذر الخاص في المرضى الذين لديهم قابلية للحساسية المفرطة. في الدراسات الإكلينيكية المنضبطة، حدثت وذمة وعائية بصفة نادرة أثناء إعطاء أليسكيرين. وقد كان معدل الحدوث مماثلاً لمعدلات الحدوث مع العلاج المموه أو هيدروكلوروثيازيد.
المرضى الذين لديهم تاريخ عن وذمة وعائية قد تكون لديهم قابلية زائدة لحدوث الوذمة الوعائية أثناء استعمال أليسكيرين (انظر "موانع الاستعمال" و "الآثار المناوئة"). لذلك يجب توخي الحذر عند التوصية بإعطاء أليسكيرين للمرضى الذين لديهم تاريخ عن وذمة وعائية، وهؤلاء المرضى يجب مراقبتهم بدقة أثناء العلاج، ولا سيما عند بدء العلاج (انظر "الآثار المناوئة").
في حالة حدوث وذمة وعائية، أو تفاعل حساسية مفرطة، أو العلامات الابتدائية لأي منهما (لا سيما: صعوبة في التنفس أو البلع؛ تورم الوجه، الأطراف، العينين، الشفتين و/أو اللسان)، يجب وقف استعمال راسيليز HCT على الفور، وإعطاء العلاج المناسب، وتقديم إجراءات المراقبة حتى يتحقق الزوال الكامل والمستمر للعلامات والأعراض. يتم إعطاء أدرينالين إذا شملت الأعراض اللسان، أو المزمار، أو الحنجرة. بالإضافة إلى ذلك، يجب اتخاذ الإجراءات لضمان خلو المسالك الهوائية.

الضعف الكلوي
لا يلزم تعديل الجرعة الابتدائية في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي طفيف إلى متوسط (تصفية الكرياتينين > ٣٠ ملليلتر/ دقيقة). نظراً لوجود مكوِّن الهيدروكلوروثيازيد، يجب توخي الحذر عند استعمال راسيليز HCT في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي شديد (تصفية الكرياتينين < ٣٠ ملليلتر/ دقيقة).
قد تؤدي مدرات البول الثيازيدية إلى حدوث أزوتيميا في المرضى بمرض كلوي مزمن. مدرات البول الثيازيدية غير فعالة كعلاج أحادي في المرضى بمرض كلوي شديد (تصفية الكرياتينين < ٣٠ ملليلتر/ دقيقة) ولكنها قد تكون مفيدة في هؤلاء المرضى عند استعمالها بحذر بالاشتراك مع مدرات البول العروية (انظر "الجرعة/ طريقة الاستعمال" و "الخواص/ الآثار").

ضيق الشريان الكلوي
لا توجد بيانات متاحة بشأن استعمال راسيليز HCT في المرضى الذين لديهم ضيق بالشريان الكلوي على جانب واحد أو على الجانبين.
قد تؤدي الأدوية الأخرى التي تعمل على جهاز رينين- أنجيوتنسين- ألدوستيرون (RAAS)، إلى تدهور الوظيفة الكلوية في هؤلاء المرضى. لذلك يجب توخي الحذر الخاص في هؤلاء المرضى، مع إخضاع الوظيفة الكلوية للمراقبة الدقيقة.

الضعف الكبدي
لا يلزم تعديل الجرعة الابتدائية في المرضى الذين لديهم ضعف كبدي طفيف إلى متوسط. نظراً لوجود مكوِّن الهيدروكلوروثيازيد، يجب توخي الحذر الخاص عند استعمال راسيليز HCT في المرضى الذين لديهم ضعف كبدي شديد (انظر "الجرعة/ طريقة الاستعمال" و "الحرائك الدوائية").

الذأب الحمامي الجهازي
وردت تقارير عن اشتداد أو تنشيط الذأب الحمامي الجهازي مع استخدام مدرات البول الثيازيدية، وتشمل هيدروكلوروثيازيد.

اضطرابات أيضية أخرى
قد تؤدي مدرات البول الثيازيدية، وتشمل هيدروكلوروثيازيد، إلى تغيير القدرة على تحمُّل الجلوكوز، وارتفاع مستويات الكولسترول، والجلسريدات الثلاثية في المصل.

آثار أيضية
قد يؤدي راسيليز HCT إلى رفع مستوى حمض البوليك في المصل بسبب نقص تصفية حمض البوليك وقد يؤدي إلى حدوث أو اشتداد فرط حمض البوليك في الدم وإلى حدوث نقرس في المرضى ذوي القابلية. لذلك لا يوصَى باستعمال راسيليز HCT في المرضى الذين لديهم فرط حمض البوليك في الدم و/أو نقرس.

عامة
تفاعلات الحساسية المفرطة تجاه هيدروكلوروثيازيد أكثر قابلية للحدوث في المرضى الذين لديهم أرجية أو ربو.
يحتوي راسيليز HCT على لاكتوز ولا ينبغي إعطاؤه للمرضى الذين لديهم مشاكل وراثية نادرة في شكل عدم تحمل الجالاكتوز، أو نقص لاب لاكتيز، أو سوء امتصاص الجلوكوز والجالاكتوز.

الاستعمال المتزامن لسيكلوسبورين A أو إيتراكونازول
لا يوصَى باستعمال أليسكيرين بالتزامن مع سيكلوسبورين، أو إيتراكونازول، أو المثبطات القوية لمادة P- جلايكوبروتين (انظر "التآثرات").

مخاطرة حدوث قصر حاد في البصر وجلوكوما ثانوية ذات زاوية مغلقة
قد يؤدي هيدروكلوروثيازيد، وهو سلفوناميد موجود في راسيليز HCT، إلى حدوث تفاعلات حساسية ذاتية تؤدي إلى حدوث قصر حاد مؤقت في البصر أو جلوكوما حادة ذات زاوية مغلقة. وتظهر هذه الحالة في شكل انخفاض حاد في حدة الإبصار، أو ألم في العين، يحدث بصفة نمطية خلال ساعات إلى أسابيع من بدء إعطاء الدواء. قد تؤدي الجلوكوما الحادة ذات الزاوية المغلقة إذا تُركت بدون علاج إلى فقدان مستديم للإبصار. ويتمثل العلاج الأساسي في وقف الدواء بأسرع ما يمكن. قد يلزم اتخاذ إجراءات جراحية وطبية إذا لم يمكن السيطرة على الضغط داخل العين بالطرق الأخرى. إن وجود أرجية مسبقة تجاه السلفوناميد أو البنسيلين قد يكون من عوامل المخاطرة في حدوث جلوكوما الزاوية المغلقة أثناء العلاج بهيدروكلوروثيازيد.

التآثرات

أليسكيرين
الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDs)، وتشمل المثبطات الانتقائية لسيكلو أكسجينيز- ٢ (COX2).
قد يؤدي الاستعمال المتزامن للأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDs)، ومثبطات COX2 إلى توهين التأثير الخافض لضغط الدم المرتفع الذي يزاوله راسيليز HCT. في المرضى المسنين، أو الذين لديهم استنفاد للحجم (ويشمل ذلك المرضى الذين يُعالَجون بمدرات البول)، أو الذين لديهم ضعف في الوظيفة الكلوية، قد يؤدي الاستعمال المتزامن للأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDs) (أو مثبطات COX2) بالاشتراك مع راسيليز HCT إلى زيادة مخاطرة تدهور الوظيفة الكلوية، مع إمكانية حدوث فشل كلوي حاد. لذلك لا ينبغي الجمع بين هذه الأدوية في هؤلاء المرضى إلا مع توخي الحذر ومراقبة الوظيفة الكلوية.

الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDs):
في المرضى المسنين، أو الذين لديهم استنفاد للحجم (بما في ذلك الذين يتلقون علاجاً بمدرات البول)، أو الذين لديهم نقص في الوظيفة الكلوية، قد يؤدي إعطاء الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDs) بالاشتراك مع المواد التي تعمل على جهاز رينين أنجيوتنسين إلى تدهور الوظيفة الكلوية. هذا قد يؤدي إلى فشل كلوي حاد، وهو عادةً قابل للعكس. قد يؤدي الإعطاء المتزامن للأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDs) إلى تقليل المفعول الخافض لضغط الدم المرتفع الذي تزاوله المواد التي تعمل على جهاز رينين أنجيوتنسين، بما فيها أليسكيرين.

مثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE) وحاصرات مستقبلات أنجيوتنسين ٢ (ARBs)
يُحظَر استعمال أليسكيرين بالاشتراك مع مثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE) أو حاصرات مستقبلات أنجيوتنسين ٢ (ARBs) في مرضى السكر (النوع ١ أو النوع ٢) وفي مرضى الضعف الكلوي (معدل الترشيح الكُبيبي GFR < ٦٠ ملليلتر/ دقيقة/ ١,٧٣ م^2)، ولا يوصَى به في جميع المرضى الآخرين.

البوتاسيوم ومدرات البول المقتصدة للبوتاسيوم
قد يؤدي استعمال أليسكيرين إلى ارتفاع بوتاسيوم المصل. هذه المخاطرة قد تزيد عند استعمال أليسكيرين بالتزامن مع شتى المواد، مثل NSAIDs، وتشمل مثبطات COX2، ومثبطات ACE، و ARBs، ومدرات البول المقتصدة للبوتاسيوم، وبدائل الملح المحتوية على البوتاسيوم.

فيوروسيميد
عند إعطاء أليسكيرين بالاشتراك مع فيوروسيميد، انخفضت AUC و C_{max} الخاص بفيوروسيميد بنسبة ٢٨٪ و ٤٩٪، على الترتيب. لذلك يوصى بمراقبة الآثار عند بدء العلاج، وإذا لزم الأمر، يتم تعديل جرعة فيوروسيميد لتجنب إمكانية نقص الجرعة.

تم استقصاء المواد التالية في الدراسات الإكلينيكية للحرائك الدوائية ولم يتم اكتشاف أي تآثرات يُعتد بها إكلينيكياً: أسينوكومارول، أتينولول، سيليكوكسيب، فينوفيبرات، بيوجليتازون، ألوبيورينول، أيزوسوربيد- ٥- مونونيترات، ديجوكسين، هيدروكلوروثيازيد. لذلك لا يلزم تعديل الجرعة عند استعمال هذه المواد بالتزامن معه.
عند إعطاء أليسكيرين بالتزامن مع أتورفاستاتين، أو ميتفورمين، أو أملوديبين، لم يؤثر ذلك بدرجة ملحوظة على الحرائك الدوائية لهذه الأدوية. وبالتالي لا يلزم تعديل الجرعة عند استعمال هذه المواد بالاشتراك معه. عند إعطاء أليسكيرين بالتزامن مع المواد التالية، أدى ذلك إلى حدوث تغيُّر بنسبة ٢٠-٣٠٪ في C_{max} أو AUC الخاص بأليسكيرين: ميتفورمين (خفض بنسبة ٢٨٪)، أملوديبين (زيادة بنسبة ٢٩٪)، سيميتيدين (زيادة بنسبة ١٩٪).

تآثرات CYP450
لا يثبط أليسكيرين أيزوإنزيمات CYP450 (CYP1A2 و 2C8 و 2C9 و 2C19 و 2D6 و 2E1 و CYP3A)، كما أنه لا يحفز CYP3A4. يؤيَّض أليسكيرين بدرجة طفيفة فقط بإنزيمات سيتوكروم P450. لذلك من غير المتوقَّع أن يؤثر أليسكيرين على التعرض الجهازي للمواد التي تثبِّط، أو تحفِّز هذه الإنزيمات أو تؤيَّض بواسطتها.

تآثرات P- جلايكوبروتين
تُشير الدراسات في زجاجيات المختبر إلى أن MDR1 (Pgp) هو الجهاز الهروبي الرئيسي المتضمن في امتصاص أليسكيرين والتخلص منه.

ركائز Pgp أو مثبطاته الضعيفة
لم تُشاهَد أي تآثرات يُعتد بها مع أتينولول أو ديجوكسين. عند إعطائه مع أتورفاستاتين (٨٠ مجم)، ارتفع AUC و C_{max} لأليسكيرين عند حالة الثبات (٣٠٠ مجم) بنسبة ٥٠٪.

مثبطات Pgp المتوسطة
أدى إعطاء كيتوكونازول (٢٠٠ مجم) بالتزامن مع أليسكيرين (٣٠٠ مجم) إلى زيادة ٨٠٪ في مستويات أليسكيرين في البلازما (AUC و C_{max}). تشير الدراسات قبل الإكلينيكية إلى أن الاستعمال المشترك لأليسكيرين وكيتوكونازول يحفز امتصاص أليسكيرين من القناة الهضمية ويقلل الإخراج في الصفراء. أدى الاستعمال المشترك لجرعة مفردة ٣٠٠ مجم أليسكيرين مع ٢٤٠ مجم فيراباميل إلى مضاعفة AUC و C_{max} لأليسكيرين. من المتوقع أن يكون تغير مستويات أليسكيرين في البلازما في وجود كيتوكونازول أو فيراباميل في النطاق الذي يتحقق عند مضاعفة جرعة أليسكيرين؛ وُجد في التجارب الإكلينيكية المنضبطة أن القدرة جيدة على تحمل جرعات من أليسكيرين تصل إلى ٦٠٠ مجم، أو ضعف الجرعة العلاجية القصوى الموصى بها، وبالتالي لا يلزم تعديل جرعة أليسكيرين.

مثبطات Pgp القوية
أظهرت إحدى دراسات التآثر الدوائي مع الجرعة المفردة في الأشخاص الأصحاء أن سيكلوسبورين A (٢٠٠ مجم و ٦٠٠ مجم) يؤدي إلى زيادة C_{max} لأليسكيرين ٧٥ مجم بمقدار ٢,٥ ضعف تقريباً و AUC بمقدار ٥ أضعاف تقريباً. في الأشخاص الأصحاء، أدى إيتراكونازول (١٠٠ مجم) إلى زيادة AUC و C_{max} لأليسكيرين (١٥٠ مجم) بمقدار ٦,٥ ضعف و ٥,٨ ضعف، على الترتيب. لذلك لا يوصَى بالاستعمال المتزامن لهذه المستحضرات الدوائية مع أليسكيرين (انظر التحذيرات والاحتياطات).

هيدروكلوروثيازيد
الليثيوم: وردت تقارير عن حدوث زيادات قابلة للعكس في تركيزات الليثيوم في البلازما وحدوث سُمية عقب الاستعمال المتزامن لمثبطات ACE والثيازيدات. لا توجد بيانات عن الاستعمال المتزامن لأليسكيرين وهيدروكلوروثيازيد مع الليثيوم. لذلك يوصى بمراقبة مستوى الليثيوم في المصل أثناء الاستعمال المتزامن.

الأدوية الأخرى الخافضة لضغط الدم المرتفع: تؤدي الثيازيدات إلى اشتداد المفعول الخافض لضغط الدم المرتفع الذي تزاوله الأدوية الأخرى الخافضة لضغط الدم المرتفع (مثل جوانيثيدين، ميثيل دوبا، حاصرات البيتا، موسعات الأوعية، حاصرات قناة الكالسيوم، مثبطات ACE، حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARB)، ومثبطات الرينين المباشرة (DRIs).

مشتقات الكيوراري: تؤدي الثيازيدات، وتشمل هيدروكلوروثيازيد، إلى اشتداد مفعول مشتقات الكيوراري.

الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDs) ومثبطات Cox-٢ الانتقائية: قد يؤدي الإعطاء المتزامن للأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDs) (مثل مشتقات حمض ساليسيليك، إندوميتاسين) إلى خفض الآثار المدرة للبول والخافضة لضغط الدم المرتفع التي يزاولها مكوِّن الثيازيد في راسيليز HCT. قد يؤدي النقص المتزامن في حجم الدم إلى الفشل الكلوي الحاد.

المستحضرات الدوائية التي تؤثر على مستويات البوتاسيوم في المصل: قد يشتد تأثير مدرات البول الخافض لبوتاسيوم الدم بالإعطاء المتزامن لمدرات البول المدرة للبوتاسيوم، الكورتيكوستيرويدات، ACTH، أمفوتريسين، كربينوكسولون، بنسيلين G، مشتقات حمض الساليسيليك، أو مضادات اضطراب النظم القلبي.
المستحضرات الدوائية التي تؤثر على مستويات الصوديوم في المصل: قد يشتد تأثير مدرات البول الخافض لصوديوم الدم بالإعطاء المتزامن للأدوية مثل مضادات الاكتئاب، أو مضادات الذهان، أو مضادات الصرع. يجب توخي الحذر عند الاستعمال طويل الأجل لهذه الأدوية (انظر "التحذيرات والاحتياطات").

جلايكوسيدات الديجيتاليس: قد ينجم عن الثيازيد نقص في بوتاسيوم الدم أو نقص في ماغنسيوم الدم كآثار مناوئة، مما يشجع على حدوث اضطرابات النظم القلبي الناجمة عن الديجيتاليس.

الأدوية المضادة لمرض السكر: قد يلزم تعديل جرعة الأنسولين والأدوية المضادة لمرض السكر التي تؤخذ بالفم.

الأدوية المضادة للفعل الكوليني: قد تؤدي الأدوية المضادة للفعل الكوليني (مثل الأتروبين، بيبريدين) إلى زيادة التوافر الحيوي لمدرات البول الثيازيدية، ويحدث ذلك بحسب الظاهر عن طريق خفض حركة القناة الهضمية وسرعة تفريغ المعدة. على النقيض، فإن الأدوية المحفزة لحركة القناة الهضمية مثل سيسابريد قد تقلل التوافر الحيوي لمدرات البول الثيازيدية.

ميثيل دوبا: وُجدت تقارير منشورة عن حدوث أنيميا انحلالية بالارتباط بالاستعمال المتزامن لهيدروكلوروثيازيد وميثيل دوبا.

راتنجات التبادل الأيوني: ينخفض امتصاص مدرات البول الثيازيدية، بما فيها هيدروكلوروثيازيد، بواسطة كولستيرامين أو كولستيبول. لذلك يجب إعطاء هيدروكلوروثيازيد وراتنجات التبادل الأيوني بالتبادل، مع السماح بأطول فترة زمنية ممكنة بينهما لتقليل التآثر.

فيتامين د: قد يؤدي استعمال مدرات البول الثيازيدية، بما فيها هيدروكلوروثيازيد، مع فيتامين د أو مع أملاح الكالسيوم إلى اشتداد الارتفاع في كالسيوم المصل.

أملاح الكالسيوم: قد يؤدي الاستعمال المتزامن لمدرات البول الثيازيدية إلى فرط كالسيوم الدم من خلال زيادة إعادة الامتصاص النُبيبي للكالسيوم.

سيكلوسبورين: قد يؤدي العلاج المتزامن بسيكلوسبورين إلى زيادة مخاطرة ارتفاع حمض البوليك في الدم وحدوث مضاعفات شبيهة بالنقرس.

الكحول، أو الباربيتيورات، أو المواد المخدِّرة: قد يؤدي الاستعمال المتزامن لمدرات البول الثيازيدية مع الكحول، أو الباربيتيورات، أو المواد المخدِّرة، إلى اشتداد نقص ضغط الدم الوقوفي.

الأمينات الضاغطة: قد يؤدي هيدروكلوروثيازيد إلى خفض الاستجابة للأمينات الضاغطة مثل نورأدرينالين. غير أن الدلالة الإكلينيكية لهذا التأثير لا تكفي لمنع استعمالها.

كربامازيبين: المرضى الذين يتلقون هيدروكلوروثيازيد بالتزامن مع كربامازيبين قد يحدث لديهم انخفاض في صوديوم الدم. لذلك يجب تنبيه هؤلاء المرضى من جهة إمكانية حدوث تفاعلات نقص صوديوم الدم، ويجب مراقبتهم بناء عليه.

التآثرات الأخرى: قد يؤدي الاستعمال المشترك لمدرات البول الثيازيدية، بما فيها هيدروكلوروثيازيد، إلى زيادة معدل حدوث تفاعلات الحساسية المفرطة تجاه ألوبيورينول، وزيادة مخاطرة الآثار المناوئة الناجمة عن أمانتادين، واشتداد أثر ديازوكسيد الرافع للسكر في الدم، وتقليل الإخراج الكلوي للمواد السامة للخلايا (مثل سيكلوفوسفاميد، ميثوتريكسات) واشتداد آثارها الخامدة للنخاع العظمي.

الحمل/ الإرضاع

الحمل
لا توجد بيانات مناسبة عن استعمال أليسكيرين في النساء الحوامل. لم يسبب أليسكيرين المسخ في الجرذان أو الأرانب. غير أن المواد الأخرى التي تعمل مباشرة على جهاز رينين- أنجيوتنسين- ألدوستيرون (RAAS) كانت مصحوبة بتشوهات خطيرة للأجنة ووفيات للمواليد. لذلك شأنه شأن أي دواء يعمل مباشرة على RAAS، لا ينبغي استعمال أليسكيرين أثناء الحمل أو في النساء اللاتي يخططن للحمل. يجب على المتخصصين في الرعاية الصحية الذين يصفون أي أدوية تعمل على RAAS أن ينصحوا النساء القادرات على الإنجاب بشأن المخاطرة الكامنة لهذه الأدوية أثناء الحمل.
يمر هيدروكلوروثيازيد عبر حاجز المشيمة. عند التعرض داخل الرحم لمدرات البول الثيازيدية، بما فيها هيدروكلوروثيازيد، يكون ذلك مصحوباً بيرقان أو نقص صفيحات الدم في الجنين أو حديث الولادة، وقد يكون مصحوباً بالآثار المناوئة الأخرى التي تحدث في البالغين.
حيث أنه لم تُجرَ دراسات إكلينيكية محددة مع هذه التوليفة، لذلك يُحظَر استعمال راسيليز HCT أثناء الحمل أو في النساء اللاتي يخططن للحمل (انظر "موانع الاستعمال"). إذا تم اكتشاف الحمل أثناء العلاج، يجب وقف استعمال راسيليز HCT في أقرب وقت ممكن.

الإرضاع
لا ينبغي استعمال راسيليز HCT في النساء المرضعات.
يُفرَز هيدروكلوروثيازيد في لبن الثدي. لا يُعرَف ما إذا كان أليسكيرين يُفرَز في لبن الإنسان. وقد ثبت أن أليسكيرين يُفرَز في لبن الجرذان المرضعة.

الآثار على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات

لم تُجرَ 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 HCT في ٩ دراسات إكلينيكية تتضمن أكثر من ٣٩٠٠ مريضاً، من بينهم أكثر من ٧٠٠ تلقوا العلاج لمدة ٦ أشهر، و ١٩٠ تلقوا العلاج لأكثر من سنة واحدة. لم يوجد ارتباط بين معدل حدوث التفاعلات المناوئة وبين النوع، أو السن، أو مؤشر كتلة الجسم، أو الجنس، أو العِرق. وقد وُجد أن المعدل الإجمالي لحدوث الخبرات المناوئة مع استعمال راسيليز HCT بجرعات تصل إلى ٣٠٠ مجم/ ٢٥ مجم مماثل لما يحدث مع العلاج المموه. وكانت التفاعلات المناوئة بصفة عامة خفيفة وعابرة بطبيعتها وفي أحوال قليلة فقط تطلبت وقف العلاج. وكان التفاعل الدوائي المناوئ الأكثر شيوعاً مع أليسكيرين/ هيدروكلوروثيازيد هو الإسهال.
الآثار المناوئة مصنَّفة طبقاً لمعدل التكرار، وتشمل التقارير المنعزلة.
تم تعريف معدلات التكرار كما يلي: *شائع جداً (≥ ١/١٠)، شائع (≥ ١/١٠٠ إلى < ١/١٠)، غير شائع (≥ ١/١٠٠٠ إلى < ١/١٠٠)، نادراً (≥ ١/١٠٠٠٠ إلى < ١/١٠٠٠)، نادراً جداً (< ١/١٠٠٠٠)، وتشمل التقارير المنعزلة.* داخل كل مجموعة من معدلات التكرار، الآثار المناوئة مذكورة بالترتيب التنازلي لخطورتها.

اضطرابات هضمية
شائع: إسهال
الإسهال: الإسهال هو تفاعل دوائي مناوئ يحدث مع أليسكيرين وهو مرتبط بالجرعة. في التجارب الإكلينيكية المنضبطة، كان معدل حدوث الإسهال في المرضى الذين تلقوا راسيليز HCT منخفضاً ولا يزيد عن معدل حدوثه في المرضى الذين تلقوا أليسكيرين أو هيدروكلوروثيازيد.

بوتاسيوم المصل: في تجربة إكلينيكية كبيرة، مضبوطة بالعلاج المموه، كانت الآثار المتضاربة لكل من أليسكيرين (١٥٠ مجم أو ٣٠٠ مجم) وهيدروكلوروثيازيد (١٢,٥ مجم أو ٢٥ مجم) على بوتاسيوم المصل متوازنة مع بعضها تقريباً في العديد من المرضى. وفي البعض الآخر من المرضى، قد يكون أحد التأثيرين سائداً.
يجب أن تُجرَى مراقبة دقيقة لمستويات البوتاسيوم في المصل.

معلومات إضافية عن المكونات الفردية
الآثار المناوئة التي سبق الإبلاغ عنها مع أحد المكونين الفرديين قد تحدث مع راسيليز HCT حتى إذا لم تكن قد شوهدت في التجارب الإكلينيكية.

أليسكيرين
اضطرابات الجهاز المناعي
نادراً: تفاعلات حساسية مفرطة.

اضطرابات هضمية
شائع: إسهال

اضطرابات الجلد والأنسجة تحت الجلدية
غير شائع: طفح، تفاعلات جلدية شديدة تشمل متلازمة ستيفنس جونسون والانحلال الجلدي السُمي الناخر.

الفحوصات
شائع: فرط بوتاسيوم الدم.

اضطرابات كلوية وبولية
غير شائع: ضعف كلوي.
نادراً: فشل كلوي.

اضطرابات الجهاز العصبي
شائع: دوار/ خفة الرأس.

اضطرابات وعائية
غير شائع: انخفاض ضغط الدم.

حدثت وذمة وعائية أثناء استعمال أليسكيرين. في الدراسات الإكلينيكية المنضبطة، حدثت الوذمة الوعائية بصفة نادرة (٠,٣٪) أثناء استعمال أليسكيرين، وكان معدل الحدوث مماثلاً لمعدلات الحدوث مع العلاج المموه (٠,٤٪) أو هيدروكلوروثيازيد (٠,٢٪). تم الإبلاغ أيضاً عن حالات وذمة وعائية أو أعراض توحي بالوذمة الوعائية (تورم الوجه، الشفتين، الحلق و/أو اللسان) في خبرة ما بعد التسويق (معدل التكرار غير معروف). بعض المرضى المعنيين كان لديهم تاريخ عن وذمة وعائية أو أعراض توحي بالوذمة الوعائية، والتي حدثت في بعض الحالات عقب استعمال أدوية يمكن أن تسبب الوذمة الوعائية، وتشمل حاصرات RAAS (مثبطات ACE أو حاصرات مستقبلات أنجيوتنسين ٢). كان معدل حدوث السعال متماثلاً في المرضى الذين تلقوا العلاج المموه (٠,٦٪) والمرضى الذين تلقوا أليسكيرين (٠,٩٪).

الهيموجلوبين والهيماتوكريت
شوهدت انخفاضات طفيفة في الهيموجلوبين والهيماتوكريت (متوسط الانخفاضات حوالي ٠,٠٥ مللي مول/ لتر و ٠,١٦ حجم في المائة، على الترتيب). لم يضطر أي من المرضى إلى وقف العلاج بسبب الأنيميا. يُشاهَد هذا الأثر أيضاً مع المواد الأخرى التي تعمل على جهاز رينين- أنجيوتنسين- ألدوستيرون، مثل مثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين.

خبرة ما بعد التسويق
معدل تكرار غير معروف: تفاعلات استهدافية.
حدثت حالات من الوذمة الطرفية وزيادة كرياتينين الدم.

هيدروكلوروثيازيد
تم استخدام هيدروكلوروثيازيد على نطاق واسع لسنوات عديدة، عادةً بجرعات أعلى من تلك الموجودة في راسيليز HCT. تم الإبلاغ عن الآثار المناوئة التالية في المرضى الذين يُعالَجون بمدرات البول الثيازيدية، وتشمل هيدروكلوروثيازيد، بغض النظر عن الارتباط السببي بالمستحضر الدوائي:
شائع جداً: نقص بوتاسيوم الدم (أساساً مع الجرعات الأعلى)، زيادة دهون الدم.
شائع: شرى (أرتيكاريا) وأشكال أخرى من الطفح، نقص الشهية، غثيان طفيف وقيء، انخفاض وقوفي لضغط الدم، والذي قد يتفاقم بالكحول، أو أدوية التخدير، أو المهدئات، ضعف جنسي، نقص صوديوم الدم، نقص ماغنسيوم الدم، وزيادة حمض البوليك في الدم.
نادراً: تفاعلات حساسية ضوئية، عناء بطني، إمساك، إسهال، ركود صفراوي أو يرقان، اضطراب النظم القلبي، صداع، دوار، اضطرابات في النوم، اكتئاب، تشوش الحس، اضطراب في الإبصار، نقص الصفيحات الدموية، أحياناً مع فرفرية، فرط كالسيوم الدم، فرط السكر في الدم، بيلة سكرية، وتدهور الحالة الأيضية لمرض السكر.
نادراً جداً: التهاب وعائي ناخر وانحلال جلدي سُمي ناخر، تفاعلات شبيهة بالذأب الحمامي الجلدي، إعادة تنشيط الذأب الحمامي الجلدي، التهاب بنكرياسي، نقص خلايا الدم البيضاء، نُدرة خلايا الدم الحبيبية، خمود النخاع العظمي، أنيميا انحلالية، تفاعلات حساسية مفرطة، كرب تنفسي مع التهاب الرئة ووذمة رئوية.

خبرة ما بعد التسويق
فشل كلوي حاد، اضطراب كلوي، أنيميا لاتنسجية، حمامي متعددة الأشكال، ارتفاع حرارة الجسم، تشنج عضلي، وهن، قصر حاد في البصر وجلوكوما حادة ذات زاوية مغلقة (معدل التكرار غير معروف).

تجاوز الجرعة

لا توجد بيانات متاحة بشأن تجاوز الجرعة في البشر. المظهر الأكثر قابلية للحدوث في حالة تجاوز الجرعة هو انخفاض ضغط الدم، بالارتباط بالآثار الخافضة لضغط الدم التي يزاولها أليسكيرين وهيدروكلوروثيازيد. إذا حدث انخفاض لضغط الدم مصحوب بأعراض، يجب المبادرة بإعطاء العلاج الداعم.
في دراسة تم إجراؤها في المرضى الذين تُجرَى لهم ديلزة دموية، كانت تصفية أليسكيرين بواسطة الديلزة منخفضة (< ٢٪ من التصفية عن طريق الفم). لذلك لا تُعتبَر الديلزة مناسبة لعلاج تجاوز جرعة أليسكيرين.

الخواص والآثار

كود ATC: C09XA52
يجمع راسيليز HCT بين مركبين خافضين لضغط الدم المرتفع للسيطرة على ضغط الدم في المرضى الذين لديهم ارتفاع أساسي في ضغط الدم. ينتمي أليسكيرين إلى فئة المثبطات المباشرة للرينين وينتمي هيدروكلوروثيازيد إلى فئة مدرات البول الثيازيدية.

آلية المفعول/ الخواص الدوائية
أليسكيرين
أليسكيرين هو مثبط غير ببتيدي للرينين البشري، فعال عن طريق الفم، ومفعوله مباشر، وانتقائي، وقوي. يؤدي أليسكيرين من خلال تثبيط إنزيم الرينين، إلى تثبيط جهاز رينين - أنجيوتنسين- ألدوستيرون (RAAS) من خلال صد تحويل أنجيوتنسينوجين إلى أنجيوتنسين ١ وخفض مستويات أنجيوتنسين ١ وأنجيوتنسين ٢. المواد التي تثبط RAAS (مثبطات ACE وحاصرات مستقبلات أنجيوتنسين ٢) تسبب زيادة تعويضية في نشاط رينين البلازما (PRA). يؤدي استعمال أليسكيرين إلى خفض PRA في المرضى بارتفاع ضغط الدم بنسبة ٥٠ إلى ٨٠٪. وقد وُجدت انخفاضات مماثلة عند الجمع بين أليسكيرين وبين الأدوية الأخرى الخافضة لضغط الدم المرتفع. عند ارتفاع PRA يكون ذلك مصحوباً بارتفاع المخاطرة القلبية الوعائية في المرضى الذين لديهم ضغط الدم مرتفع والذين لديهم ضغط الدم طبيعي.
في المرضى ذوي ضغط الدم المرتفع، أدى إعطاء أليسكيرين مرة واحدة يومياً بجرعات ١٥٠ مجم و ٣٠٠ مجم إلى حدوث انخفاضات مرتبطة بالجرعة في كل من ضغط الدم الانقباضي والانبساطي، واستمرت هذه الانخفاضات طوال فترة الـ ٢٤ ساعة الفاصلة بين الجرعات (بما في ذلك الصباح الباكر)، وكانت نسبة القمة إلى القاع في الاستجابة الانبساطية تصل حتى ٩٨٪ مع الجرعة ٣٠٠ مجم. وقد تحقق ٨٥ إلى ٩٠٪ من التأثير الأقصى الخافض لضغط الدم بعد أسبوعين. وتم الحفاظ على التأثير الخافض لضغط الدم أثناء العلاج طويل الأجل (١٢ شهراً)، ولم يكن مرتبطاً بالسن، والنوع، ومؤشر كتلة الجسم، والعِرق.
لم يوجد دليل على نقص ضغط الدم مع الجرعة الأولى أو على حدوث تأثير على سرعة النبض في المرضى الذين عولجوا في الدراسات الإكلينيكية المنضبطة. عند وقف العلاج، عاد ضغط الدم تدريجياً إلى مستويات خط البداية على مدى فترة عدة أسابيع، مع عدم وجود دليل على حدوث تأثير ارتدادي لضغط الدم أو PRA.
توجد دراسات على العلاج المؤتلف باستخدام أليسكيرين بالاشتراك مع مدر البول هيدروكلوروثيازيد، ومثبط ACE راميبريل، وحاصر قناة الكالسيوم أملوديبين، وحاصر مستقبلات الأنجيوتنسين فالسارتان، وحاصر البيتا أتينولول.
تمت مقارنة فاعلية وأمان العلاج المعتمد على أليسكيرين والعلاج المعتمد على راميبريل في دراسة على مدى ٩ شهور في ٩٠١ مريضاً مسناً (≤ ٦٥ سنة) يعانون من الارتفاع الأساسي لضغط الدم الانقباضي. تم إعطاء أليسكيرين ١٥٠ مجم أو ٣٠٠ مجم في اليوم أو راميبريل ٥ مجم أو ١٠ مجم في اليوم لمدة ٣٦ أسبوعاً مع إمكانية إعطاء علاج إضافي بهيدروكلوروثيازيد (١٢,٥ مجم أو ٢٥ مجم) عند الأسبوع ١٢، وأملوديبين (٥ مجم أو ١٠ مجم) عند الأسبوع ٢٢. على مدى فترة ١٢ أسبوع، أدى العلاج الأحادي بأليسكيرين إلى خفض ضغط الدم الانقباضي/ الانبساطي بمقدار ١٤,٠/ ٥,١ مم زئبق، بالمقارنة مع ١١,٦/ ٣,٦ مم زئبق عند إعطاء راميبريل. وكانت الفروق في ضغط الدم الانقباضي والانبساطي يُعتد بها إحصائياً. بعد ١٢ أسبوع، احتاج ٤٦,٣٪ من المرضى في المجموعة التي تلقت أليسكيرين إلى علاج إضافي بهيدروكلوروثيازيد بالمقارنة مع ٥٥,٥٪ من المرضى في المجموعة التي تلقت راميبريل. بعد ٢٢ أسبوع، احتاج ١١,٥٪ من المرضى في المجموعة التي تلقت أليسكيرين إلى علاج إضافي بأملوديبين بالمقارنة مع ١٥,٧٪ من المرضى في المجموعة التي تلقت راميبريل. وكانت القدرة على تحمل الدواء متماثلة في كلا الفرعين العلاجيين؛ غير أنه قد تم الإبلاغ عن السعال بشكل أكثر تكراراً مع راميبريل عنه مع أليسكيرين (١٤,٢٪ بالمقابلة مع ٤,٤٪). وكان الحدث المناوئ الأكثر تكراراً مع أليسكيرين هو الإسهال (٦,٦٪ بالمقابلة مع ٥,٠٪ مع راميبريل).
تم تقييم أمان الجهاز الهضمي وقدرته على تحمل الجرعة ٣٠٠ مجم أليسكيرين و ١٠ مجم راميبريل في دراسة على مدى ٥٤ أسبوعاً، عشوائية التوزيع ١:١، مزدوجة السرية، متعددة المراكز، ذات مجموعات متوازية، من المرحلة ٤، في مرضى ارتفاع ضغط الدم الأساسي، ويبلغون من العمر ٥٠ سنة على الأقل. وكان الهدف من الدراسة هو تقييم باثولوجيا القولون، والتي يتم تعريفها بأنها نقطة الانتهاء المركبة (بوليبات مفرطة التنسج، بوليبات التهابية، بوليبات أو سرطانات ورمية غدية). شارك في الدراسة إجمالي ١١١٨ مريضاً. ٥٧٨ من بين الـ ٧٧٤ مريضاً الذين شاركوا في مرحلة العلاج المزدوج السرية، أُجري لهم فحص ثان بمنظار القولون عند انتهاء الدراسة.
كانت أعداد فرط التنسج المخاطي، وخلل التنسج، وشدة الالتهاب منخفضة عند خط البداية، ولم تُشاهَد زيادات في أي من المجموعتين العلاجيتين. كان عدد المرضى الذين لديهم آفات عند خط البداية متماثلاً في المجموعتين (٣٧,٤٪ مع أليسكيرين و ٣٨,٢٪ مع راميبريل). وكانت المخاطرة النسبية لحدوث نتيجة غير طبيعية في المجموعة العلاجية أليسكيرين أقل من ٢ (RR = ١,٠٣، p < ٠,٠٠٠١)، بالمقارنة مع المجموعة العلاجية راميبريل.
كان معدل حدوث الأحداث المناوئة والأحداث المناوئة الخطيرة متماثلاً بصفة عامة في كلتا المجموعتين العلاجيتين. وكان عدد المرضى الذين عانوا من سعال أكبر في المجموعة العلاجية راميبريل (١٢,٠٪) عنه في المجموعة العلاجية أليسكيرين (٣,٧٪). وكان معدل حدوث الإسهال متماثلاً في كلتا المجموعتين العلاجيتين.
وكانت الوذمة الوعائية والأحداث الشبيهة بالوذمة الوعائية (تشمل وذمة اليد) أكثر تكراراً مع أليسكيرين عنها مع راميبريل. وكانت الأحداث التي لها أهمية خاصة المتعلقة بالقولون والمستقيم – وتشمل الإسهال الدموي (الشديد) ووجود دم في البراز في حالتين في مجموعة راميبريل والنزف من المستقيم/ الشرج، أو وجود دم في البراز، في مجموعة أليسكيرين – أكثر تكراراً في مجموعة أليسكيرين (٢,١٪) عنها في مجموعة راميبريل (٠,٥٪).

هيدروكلوروثيازيد
تعمل مدرات البول الثيازيدية أساساً على النبيب الكلوي القاصي. وقد وُجد أن هناك مستقبل شديد الانجذاب في القشرة الكلوية وهو موضع الارتباط الأساسي لمفعول مدرات البول الثيازيدية وتثبيط نقل كلوريد الصوديوم في النبيب الكلوي القاصي. الأسلوب الذي تزاول به مدرات البول الثيازيدية مفعولها هو من خلال تثبيط النقل المشترك للصوديوم والكلوريد بالتنافس على موضع الكلوريد، مما يؤثر بالتالي على آلية إعادة امتصاص الإلكتروليت. هذا يحدث بطريقة مباشرة من خلال زيادة متساوية تقريباً في إخراج الصوديوم والكلوريد وبطريقة غير مباشرة من خلال مفعول هذا المدر للبول في تقليل حجم البلازما، مما يؤدي بالتالي إلى زيادة نشاط رينين البلازما، وإفراز الألدوستيرون، وفقدان البوتاسيوم في البول، ونقص البوتاسيوم في المصل.

الفاعلية الإكلينيكية
أكثر من ٣٩٠٠ مريضاً بارتفاع ضغط الدم تلقوا راسيليز HCT مرة واحدة يومياً في التجارب الإكلينيكية.
في المرضى بارتفاع ضغط الدم، أدى إعطاء راسيليز HCT مرة واحدة يومياً إلى انخفاضات مرتبطة بالجرعة في كل من ضغط الدم الانقباضي والانبساطي واستمرت هذه الانخفاضات طوال فترة الـ ٢٤ ساعة. يظهر التأثير الخافض لضغط الدم المرتفع إلى حد كبير خلال أسبوع واحد، ويتم بلوغ التأثير الأقصى خلال ٤ أسابيع. تم الحفاظ على التأثير الخافض لضغط الدم أثناء العلاج طويل الأجل، ولم يكن مرتبطاً بالسن، والنوع، ومؤشر كتلة الجسم، والعِرق. وقد استمر التأثير الخافض لضغط الدم المرتفع الذي زاولته جرعة واحدة من التوليفة لمدة ٢٤ ساعة. عند وقف العلاج بأليسكيرين (مع أو بدون هيدروكلوروثيازيد)، عاد ضغط الدم نحو خط البداية بالتدريج (٣ إلى ٤ أسابيع) ولم يوجد دليل على حدوث أثر ارتدادي.
أُجريت دراسات على راسيليز HCT في تجربة مضبوطة بالعلاج المموه تضم ٢٧٦٢ مريضاً بارتفاع ضغط الدم لديهم ضغط الدم الانبساطي ≤ ٩٥ مم زئبق و < ١١٠ مم زئبق (متوسط ضغط الدم عند خط البداية ١٥٣,٦/ ٩٩,٢ مم زئبق). في هذه الدراسة أدى راسيليز HCT بجرعات من ١٥٠ مجم/ ١٢,٥ مجم إلى ٣٠٠ مجم/ ٢٥ مجم إلى انخفاضات في ضغط الدم مرتبطة بالجرعة (انقباضي/ انبساطي) من ١٧,٦/ ١١,٩ مم زئبق إلى ٢١,٢/ ١٤,٣ مم زئبق، على الترتيب، بالمقارنة مع ٧,٥/ ٦,٩ مم زئبق مع العلاج المموه. أيضاً فإن الانخفاضات الأكبر في ضغط الدم مع هذه التوليفات الدوائية كانت أكبر بدرجة يُعتد بها مما حدث مع الجرعات المقابلة من أليسكيرين وهيدروكلوروثيازيد عند استعمالهما على انفراد. أدى الجمع بين أليسكيرين وهيدروكلوروثيازيد إلى معادلة الزيادة التفاعلية في PRA الناتجة عن هيدروكلوروثيازيد.
عند إعطائه في تجربة مضبوطة بالعلاج المموه كعلاج ابتدائي في مرضى ارتفاع ضغط الدم الذين لا يُرجَّح أن يحققوا السيطرة على ضغط الدم بمادة واحدة، أبدى راسيليز HCT معدلات سيطرة على ضغط الدم الانقباضي/ الانبساطي (< ١٤٠/ ٩٠ مم زئبق) أعلى بدرجة يُعتد بها مع جرعات من ١٥٠ مجم/ ١٢,٥ مجم إلى ٣٠٠ مجم/ ٢٥ مجم عما تحقق بالعلاجات الأحادية المقابلة. في هذه الفئة من المرضى أدى راسيليز HCT ١٥٠ مجم/ ١٢,٥ مجم إلى ٣٠٠ مجم/ ٢٥ مجم إلى انخفاض في ضغط الدم الانقباضي/ الانبساطي مرتبط بالجرعة من ٢٠,٦/ ١٢,٤ مم زئبق إلى ٢٤,٨/ ١٤,٥ مم زئبق، وهي نتيجة أفضل بدرجة يُعتد بها مما تحقق مع العلاجات الأحادية المقابلة. وكان أمان العلاج المؤتلف مماثلاً لأمان العلاجات الأحادية المقابلة بغض النظر عن شدة ارتفاع ضغط الدم أو وجود أو عدم وجود مخاطرة قلبية وعائية إضافية. وكان انخفاض ضغط الدم والأحداث المناوئة المرتبطة بذلك غير شائعة مع العلاج المؤتلف، ولم يرتفع معدل الحدوث في المرضى المسنين.
في دراسة على ٨٨٠ مريضاً مشاركين في التوزيع العشوائي ولم تكن استجابتهم كافية للعلاج بأليسكيرين ٣٠٠ مجم، أدت التوليفة أليسكيرين/ هيدروكلوروثيازيد ٣٠٠ مجم/ ٢٥ مجم إلى انخفاضات في ضغط الدم الانقباضي/ الانبساطي بمقدار ١٥,٨/ ١١,٠ مم زئبق، وهي أكبر بدرجة يُعتد بها مما يتحقق بأليسكيرين ٣٠٠ مجم كعلاج أحادي.
في دراسة على ٧٢٢ مريضاً مشاركين في التوزيع العشوائي ولم تكن استجابتهم كافية للعلاج بهيدروكلوروثيازيد ٢٥ مجم، أدت التوليفة أليسكيرين/ هيدروكلوروثيازيد ٣٠٠ مجم/ ٢٥ مجم إلى انخفاضات في ضغط الدم الانقباضي/ الانبساطي بمقدار ١٦,٧/ ١٠,٧ مم زئبق، وهي أكبر بدرجة يُعتد بها مما يتحقق بهيدروكلوروثيازيد ٢٥ مجم كعلاج أحادي.
في تجربة إكلينيكية أخرى، تم أيضاً تقييم فاعلية وأمان راسيليز HCT في ٤٨٩ مريضاً بديناً يعانون من ارتفاع ضغط الدم ولم يستجيبوا لهيدروكلوروثيازيد ٢٥ مجم (ضغط الدم الانقباضي/ الانبساطي عند خط البداية: ١٤٩,٤/ ٩٦,٨ مم زئبق). في هذه الفئة صعبة العلاج أدى راسيليز HCT إلى خفض ضغط الدم (الانقباضي/ الانبساطي) بمقدار ١٥,٨/ ١١,٩ مم زئبق، بالمقارنة مع ١٥,٤/ ١١,٣ مم زئبق مع إيربيسارتان/ هيدروكلوروثيازيد، و ١٣,٦/ ١٠,٣ مم زئبق مع أملوديبين/ هيدروكلوروثيازيد، و ٨,٦/ ٧,٩ مم زئبق مع هيدروكلوروثيازيد كعلاج أحادي، مع أمان مماثل لما يحدث مع هيدروكلوروثيازيد كعلاج أحادي.
في دراسة على ١٨٣ مريضاً مشاركين في التوزيع العشوائي لديهم ارتفاع شديد في ضغط الدم (متوسط ضغط الدم الانبساطي ≤ ١٠٥ مم زئبق و < ١٢٠ مم زئبق)، وُجد أن النظام العلاج بأليسكيرين مع إضافة اختيارية لهيدروكلوروثيازيد، هو نظام آمن وفعال في خفض ضغط الدم.
قامت الدراسة ALTITUDE، وهي دراسة مزدوجة السرية، عشوائية التوزيع، بتقييم أليسكيرين بالمقابلة مع العلاج المموه في عدد = ٨٦٠٦ مريضاً لديهم النوع ٢ من مرض السكر وضعف كلوي مزمن (زلال في البول و/أو معدل الترشيح الكُبيبي GFR < ٦٠ ملليلتر/ دقيقة/ ١,٧٣ م^2). حوالي نصف المرضى كان لديهم مرض مسبق معروف في الجهاز القلبي الوعائي. وقد شمل العلاج القياسي لكل مريض إما أحد مثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE) أو أحد حاصرات مستقبلات أنجيوتنسين ٢ (ARB). وكانت نقطة الانتهاء الابتدائية هي حدوث مضاعفات قلبية وعائية أو كلوية. تم إعطاء أليسكيرين بالجرعة ١٥٠ مجم (أول ٤ أسابيع من الدراسة) و ٣٠٠ مجم يومياً. تم إنهاء الدراسة في وقت مبكر لعدم وجود دليل على تفوق أليسكيرين على العلاج المموه (HR ١,٠٩، CI ٩٥٪ ٠,٩٧-١,٢٢). وقد أشارت أيضاً البيانات إلى زيادة في معدل حدوث المضاعفات الكلوية (أليسكيرين: ٤,٧٪ بالمقابلة مع العلاج المموه: ٣,٣٪)، فرط بوتاسيوم الدم (٣٦,٩٪ بالمقابلة مع ٢٧,١٪)، نقص ضغط الدم (١٨,٤٪ بالمقابلة مع ١٤,٦٪)، والسكتة الدماغية (٢,٧٪ بالمقابلة مع ٢,٠٪).

الحرائك الدوائية

أليسكيرين
الامتصاص
عقب الإعطاء بالفم، تم بلوغ تركيزات الذروة لأليسكيرين في البلازما بعد ١-٣ ساعات. وكان التوافر الحيوي المطلق لأليسكيرين ٢,٦٪. يؤدي الطعام إلى خفض C_{max} والتعرض (AUC) ولكن تأثيره طفيف على الآثار الدوائية، وبالتالي يمكن تناول أليسكيرين مع الطعام أو بدونه. مستويات حالة الثبات في البلازما، التي يتم بلوغها بعد ٥-٧ أيام من الإعطاء مرة واحدة يومياً، تكون تقريباً ضعف المستويات التي يتم بلوغها في البلازما عقب الجرعة الابتدائية.

التوزيع
يحدث التوزيع الجهازي لأليسكيرين بشكل متساوي عقب الإعطاء بالفم. عقب الإعطاء بالحقن في الوريد، يكون متوسط حجم التوزيع عند حالة الثبات حوالي ١٣٥ لتراً، مما يشير إلى أن أليسكيرين يتم توزيعه بشكل موسع في الحيز خارج الوعائي. ارتباط أليسكيرين ببروتين البلازما متوسط (٤٧-٥١٪) ولا علاقة له بالتركيز.

الأيض
يتم أيض حوالي ١,٤٪ من إجمالي الجرعة المعطاة بالفم. الإنزيم المسئول عن هذا الأيض هو CYP3A4.

الإطراح
يبلغ متوسط العمر النصفي للإطراح حوالي ٤٠ ساعة (النطاق ٣٤-٤١ ساعة). يتم إطراح أليسكيرين أساساً في شكل المركب غير المتغير في البراز (٧٨٪). يُسترد في البول حوالي ٠,٦٪ من الجرعة عقب الإعطاء بالفم. عقب الإعطاء بالحقن في الوريد، يبلغ متوسط التصفية من البلازما حوالي ٩ لتر/ ساعة.

الخطِّية/ عدم الخطِّية
تزيد تركيزات الذروة في البلازما (C_{max}) والتعرض (AUC) الخاص بأليسكيرين بشكل خطي مع زيادة الجرعة عبر النطاق ٧٥-٦٠٠ مجم.

هيدروكلوروثيازيد
تحدث الزيادة في متوسط AUC بطريقة خطِّية ومتناسبة مع الجرعة في النطاق العلاجي. لا يحدث تغير في الحرائك الدوائية لهيدروكلوروثيازيد مع الإعطاء المتكرر للجرعة، ويكون التراكم ضئيلاً مع الإعطاء مرة واحدة يومياً.

الامتصاص
يُمتص هيدروكلوروثيازيد بسرعة عقب الإعطاء بالفم (T_{max} حوالي ساعتين). يبلغ التوافر الحيوي المطلق عقب الإعطاء بالفم ٧٠٪. أشارت التقارير إلى أن الإعطاء المتزامن مع الطعام يؤدي إلى كل من الزيادة والنقصان في التوافر الجهازي لهيدروكلوروثيازيد بالمقارنة مع حالة الصيام. هذه الآثار حجمها صغير وأهميتها الإكلينيكية ضئيلة.

التوزيع
يبلغ الحجم الظاهري للتوزيع ٤-٨ لتر/ كجم. يرتبط هيدروكلوروثيازيد الساري في الدورة الدموية ببروتينات المصل (٤٠-٧٠٪)، أساساً بألبومين المصل. يتراكم أيضاً هيدروكلوروثيازيد في خلايا الدم الحمراء بحوالي ٣ أضعاف المستوى في البلازما.

الأيض
يؤيض هيدروكلوروثيازيد بدرجة طفيفة.

الإطراح
يتم إخراج أكثر من ٩٥٪ من الجرعة الممتصة في شكل المادة غير المتغيرة في البول.
وقد وُصفت حرائك الإطراح بصفة عامة بأنها وظيفة انحلالية ثنائية الأس، مع عمر نصفي نهائي ٦-١٥ ساعة.

أليسكيرين/ هيدروكلوروثيازيد
عقب إعطاء راسيليز HCT بالفم، يكون وسيط زمن تركيز الذروة في البلازما لأليسكيرين وهيدروكلوروثيازيد في حدود ساعة واحدة و ٢,٥ ساعة، على الترتيب.
مدى امتصاص راسيليز HCT مكافئ للتوافر الحيوي لأليسكيرين وهيدروكلوروثيازيد عند إعطائهما كعلاجات أحادية مفردة. وُجد أن تأثير الطعام المُشاهَد مع راسيليز HCT مماثل لما يحدث مع العلاجات الأحادية المفردة.

الحرائك الدوائية في فئات خاصة من المرضى
المرضى الذين لديهم ضعف كبدي
الحرائك الدوائية لأليسكيرين وهيدروكلوروثيازيد لا تتأثر بدرجة يُعتد بها في المرضى الذين لديهم مرض كبدي طفيف إلى متوسط. لا توجد بيانات متاحة عن المرضى الذين لديهم ضعف كبدي شديد ويستخدمون راسيليز HCT. غير أنه بسبب مكوِّن الهيدروكلوروثيازيد، يُحظَر استعمال راسيليز HCT في المرضى الذين لديهم ضعف كبدي شديد (انظر "موانع الاستعمال").

المرضى الذين لديهم ضعف كلوي
الحرائك الدوائية لأليسكيرين وهيدروكلوروثيازيد لا تتأثر بدرجة يُعتد بها في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي طفيف إلى متوسط. لا توجد بيانات متاحة عن راسيليز HCT في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي شديد (تصفية الكرياتينين < ٣٠ ملليلتر/ دقيقة).
في وجود ضعف كلوي، يزيد متوسط C_{max} و AUC الخاص بهيدروكلوروثيازيد ويقل معدل الإخراج البولي. في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي طفيف إلى متوسط، يزيد متوسط العمر النصفي للإطراح إلى الضعف تقريباً. تنخفض تصفية هيدروكلوروثيازيد بدرجة كبيرة بالمقارنة مع التصفية الكلوية التي تبلغ حوالي ٣٠٠ ملليلتر/ دقيقة في المرضى الذين لديهم الوظيفة الكلوية طبيعية.
غير أنه كما هو متوقع بالنسبة لمادة تتم تصفيتها شبه حصرياً عن طريق الكليتين، فإن الوظيفة الكلوية لها تأثير كبير على الحرائك الدوائية لهيدروكلوروثيازيد. لذلك يجب توخي الحذر الخاص عند استعمال راسيليز HCT في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي شديد (تصفية الكرياتينين < ٣٠ ملليلتر/ دقيقة؛ انظر "موانع الاستعمال" و "التحذيرات والاحتياطات").
تمت دراسة الحرائك الدوائية لأليسكيرين في مرضى الديلزة الذين لديهم مرض كلوي في مراحله النهائية (ESRD). أدى إعطاء جرعة واحدة بالفم ٣٠٠ مجم أليسكيرين إلى تغيرات طفيفة جداً في حرائك أليسكيرين الدوائية (زيادة في C_{max} أقل من ١,٢ ضعف؛ زيادة في AUC تصل إلى ١,٦ ضعف) بالمقارنة مع الأشخاص الأصحاء. لم يؤثر توقيت الديلزة الدموية بشكل يُعتد به على الحرائك الدوائية في مرضى ESRD. لذلك لا يلزم تعديل الجرعة في مرضى ESRD الذين تُجرَى لهم ديلزة دموية.

المرضى المسنون
الحرائك الدوائية لأليسكيرين وهيدروكلوروثيازيد لا تتأثر بدرجة يُعتد بها في المرضى المسنين. توجد بيانات محدودة توحي بأن التصفية الجهازية لهيدروكلوروثيازيد أبطأ في كل من الأشخاص المسنين الأصحاء وذوي ضغط الدم المرتفع بالمقارنة مع المتطوعين الأصحاء الأصغر سناً.

الأطفال والمراهقون
لا توجد بيانات متاحة عن الحرائك الدوائية في الأطفال أو المراهقين.

البيانات قبل الإكلينيكية

لم تكشف دراسات الأمان الدوائي مع أليسكيرين عن أي آثار مناوئة على وظيفة الجهاز العصبي المركزي، أو التنفسي، أو القلبي الوعائي. وما وُجد في دراسات السُمية في الحيوانات كان راجعاً إلى القدرة المعروفة على إحداث تهيج وإلى الآثار الدوائية المتوقعة لأليسكيرين. لم تُكتشف أي قدرة على السرطنة في دراسة لمدة سنتين في الجرذان ودراسة لمدة ٦ أشهر في الفئران التي لديها جين منقول. في الجرذان التي تلقت الجرعات ١٥٠٠ مجم/ كجم/ يوم، تم اكتشاف ورم غُدي واحد في القولون وسرطان غُدي واحد في الأعور، وهي نتيجة لا يُعتد بها إحصائياً. أظهرت نتائج دراسة لاحقة على مدى ١٠٤ أسبوعاً عن السُمية عند الإعطاء بالفم في القرد الأمريكي الصغير عدم حدوث أي تغيرات هستوباثولوجية متعلقة بالعلاج في القناة الهضمية، ولكن حدثت آثار طفيفة في الكلى (تشمل ارتفاع ضغط الدم الشرياني القشري، وفرط تنسج الخلايا المجاورة للكبيبة، وزيادة تكون الدم الكلوي خارج النقى) مع جرعات ١٠ و ٢٠ مجم/ كجم/ يوم.
لم يُظهر أليسكيرين أي قدرة على التطفير، أو السُمية للمضغة والجنين، أو المسخ. لم تتأثر الخصوبة، والتطور قبل الولادة، والتطور بعد الولادة في الجرذان.
التقييمات قبل الإكلينيكية التي تؤيد استعمال هيدروكلوروثيازيد في البشر شملت قياسات السُمية الجينية في زجاجيات المختبر ودراسات السُمية التناسلية والقدرة على السرطنة في القوارض. لم يكن هيدروكلوروثيازيد مسبباً للمسخ ولم تكن له أي آثار على الخصوبة والحَبَل. توجد كمية كبيرة من البيانات الإكلينيكية المتاحة عن هيدروكلوروثيازيد وهي مُشار إليها في البنود المناسبة.
كانت القدرة على تحمل توليفة أليسكيرين وهيدروكلوروثيازيد جيدة بصفة عامة في الجرذان. لم تُكتشف أي نتائج سُمية يُعتد بها إكلينيكياً. النتائج التي تمت مشاهدتها في دراسات السُمية على مدى أسبوعين و ١٣ أسبوعاً كانت راجعة إلى الآثار الدوائية للمكونات الفردية.

معلومات أخرى

العمر الرفي
لا ينبغي استعماله بعد تاريخ انتهاء الصلاحية (=EXP) المطبوع على العبوة.

احتياطات خاصة بالتخزين
انظر العلبة الخارجية.
يجب حفظه في عبوته الأصلية.
يُحفَظ بعيداً عن متناول أيدي الأطفال.

أحجام العبوات

أحجام العبوات مختصة بالبلد.

الصانع

انظر العلبة الخارجية.

آخر مراجعة للمعلومات

أكتوبر ٢٠١٢

(م) = علامة تجارية مسجلة
نوفارتس فارما، شركة مساهمة، بازل، سويسرا

هذا دواء
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يُعرّضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك الدواء.
- الطبيب والصيدلي هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
- لا تقطع من تلقاء نفسك مدة العلاج المحددة لك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

تُحفظ الأدوية بعيداً عن متناول أيدي الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيادلة العرب.