Ко-Расилез



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 белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с фаской, на одной стороне таблетки выдавлено "LCI", на другой - "NVR".

	1 таб.
алискирена гемифумарат	165.75 мг,
что соответствует содержанию алискирена	150 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, лактозы моногидрат, крахмал пшеничный, повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, тальк.

Состав пленочной оболочки: титана диоксид, макрогол 4000, тальк, гипромеллоза.

7 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (8) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (14) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-желтого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с фаской, на одной стороне таблетки выдавлено "CLL", на другой - "NVR".

	1 таб.
алискирена гемифумарат	165.75 мг,
что соответствует содержанию алискирена	150 мг
гидрохлоротиазид	25 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, лактозы моногидрат, крахмал пшеничный, повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, тальк.

Состав пленочной оболочки: титана диоксид, макрогол 4000, тальк, гипромеллоза, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный.

7 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (8) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (14) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета с фиолетовым оттенком, продолговатые, двояковыпуклые, с фаской, на одной стороне таблетки выдавлено "CVI", на другой - "NVR".

	1 таб.
алискирена гемифумарат	331.5 мг,
что соответствует содержанию алискирена	300 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, лактозы моногидрат, крахмал пшеничный, повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, тальк.

Состав пленочной оболочки: краситель железа оксид черный, макрогол 4000, титана диоксид, краситель железа оксид красный, тальк, гипромеллоза.

7 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (8) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (14) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с фаской, на одной стороне таблетки выдавлено "CVV", на другой - "NVR".

	1 таб.
алискирена гемифумарат	331.5 мг,
что соответствует содержанию алискирена	300 мг
гидрохлоротиазид	25 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, лактозы моногидрат, крахмал пшеничный, повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, тальк.

Состав пленочной оболочки: титана диоксид, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид желтый, макрогол 4000, тальк, гипромеллоза.

7 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (8) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (14) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Ко-Расилез является комбинацией двух антигипертензивных средств с дополняющим друг друга механизмом контроля АД: алискирена - прямого ингибитора ренина и гидрохлоротиазида - тиазидного диуретика.

Алискирен - прямой ингибитор ренина непептидной структуры, обладающий выраженной активностью при приеме внутрь.

Ингибируя ренин, алискирен тем самым ингибирует РААС на этапе активации, блокируя превращение ангиотензиногена в ангиотензин I и снижая тем самым содержание ангиотензина I и ангиотензина II (АТ II). В то время как другие средства, ингибирующие РААС (ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов АТ II), вызывают компенсаторное повышение активности ренина в плазме крови, лечение алискиреном приводит к снижению активности ренина в плазме крови у пациентов с артериальной гипертензией примерно на 50-80%.

Повышение активности ренина плазмы крови связано с увеличением риска сердечнососудистых заболеваний как у пациентов с нормальным уровнем АД, так и у больных с артериальной гипертензией.

У пациентов с артериальной гипертензией при применении алискирена в дозе 150 и 300 мг 1 раз/сут отмечается дозозависимое продолжительное снижение как систолического, так и диастолического АД в течение 24 ч, включая ранние утренние часы. При приеме алискирена в дозе 300 мг/сут отношение остаточного гипотензивного действия препарата к максимальному действию для диастолического АД составляет 98%. Через 2 недели приема препарата отмечается снижение АД на 85-90% от максимального гипотензивного эффекта, который сохраняется на достигнутом уровне в ходе длительного (до 1 года) применения.

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

При применении алискирена в контролируемых исследованиях не отмечалось эффекта приема первой дозы (выраженное снижение АД) и влияния препарата на ЧСС. После прекращения терапии алискиреном отмечается медленное возвращение АД к исходному уровню в течение нескольких недель, без развития синдрома отмены и повышения активности ренина плазмы крови.

Комбинированная терапия алискиреном с тиазидным диуретиком (гидрохлоротиазидом), ингибитором АПФ (рамиприлом), блокатором медленных кальциевых каналов (амлодипином), антагонистом рецепторов АТII (валсартаном) и бета-адреноблокатором (атенололом) хорошо переносится пациентами и позволяет достичь дополнительного снижения АД.

Гидрохлоротиазид

Точкой приложения действия тиазидных диуретиков являются дистальные извитые почечные канальцы. При воздействии тиазидных диуретиков на высокочувствительные рецепторы дистальных канальцев коркового слоя почек происходит подавление реабсорбции ионов натрия (Na^+) и хлора (Cl^-). Подавление ко-транспортной системы Na^+и Cl^-, по-видимому, происходит за счет конкуренции за участки связывания ионов Cl^- в данной системе. В результате этого экскреция ионов натрия и хлора возрастает примерно в одинаковой степени. В результате диуретического действия наблюдается уменьшение ОЦК, вследствие чего повышается активность ренина, секреция альдостерона, выведение с почками ионов калия и, следовательно, снижение содержания ионов калия в сыворотке крови.

Алискирен/Гидрохлоротиазид

У пациентов с артериальной гипертензией при применении Ко-Расилеза 1 раз/сут отмечается дозозависимое продолжительное снижение как систолического, так и диастолического АД в течение 24 ч. При назначении препарата снижение АД в значительной степени происходит уже в течение первой недели применения и достигает максимального эффекта в течение 4 недель. Выраженность антигипертензивного действия Ко-Расилеза не зависит от возраста, пола, расовой принадлежности и индекса массы тела. После прекращения лечения Ко-Расилезом отмечается постепенное возвращение АД к исходному уровню в течение 3-4 недель, без развития синдрома отмены и повышения активности ренина плазмы крови.

Ко-Расилез в дозах 150/12.5 мг и 300/12.5 мг у больных с исходным диастолическим АД ≥ 95 мм рт. ст. и менее 110 мм рт. ст. вызывал дозозависимое снижение АД (систолического/диастолического) от 17.6/11.9 мм рт. ст. до 21.2/14.3 мм рт. ст., соответственно, по сравнению с 7.5/6.9 мм рт. ст. в группе плацебо. Наибольшее снижение АД при применении Ко-Расилеза было достоверно больше, чем снижение АД на фоне монотерапии алискиреном или гидрохлоротиазидом в соответствующих дозах. Применение Ко-Расилеза нейтрализовало повышение активности ренина плазмы крови, вызванное гидрохлоротиазидом.

Отмечалась также тенденция к большему снижению АД и степени контроля АД при назначении Ко-Расилеза по сравнению с монотерапией каждым из препаратов в отдельности у пациентов с дополнительными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений (сахарный диабет, почечная недостаточность или наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний). Безопасность комбинированной терапии была сходной с соответствующими режимами монотерапии независимо от степени тяжести АГ, а также от отсутствия или наличия дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска. Частота развития выраженного снижения АД и связанных с этим нежелательных явлений у пациентов, получавших Ко-Расилез, включая больных в возрасте старше 65 лет, составляла от 1/1000 до 1/100 (градация частоты - "нечасто").

Фармакокинетика

Алискирен

Всасывание и распределение

После приема внутрь время достижения C_{max} составляло около 1-3 ч. Абсолютная биодоступность - 2.6%. Прием пищи снижает C_{max} в плазме крови и AUC, однако это не оказывает существенного влияния на фармакодинамику препарата, поэтому его можно принимать независимо от приема пищи. C_{ss} достигается в пределах 5-7 дней после приема внутрь (1 раз/сут) и плазменная концентрация в равновесном состоянии приблизительно в 2 раза превышает таковую в начале лечения.

Алискирен равномерно распределяется в системном кровотоке после приема внутрь. После в/в введения средний V_d в равновесном состоянии составляет около 135 л, указывая на то, что алискирен значительно распределяется во внесосудистом пространстве.

Связывание с белками плазмы крови умеренное (47-51%) и не зависит от концентрации алискирена в плазме крови.

Метаболизм и выведение

Средний $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет около 40 ч (в интервале 34-41 ч). Алискирен выводится главным образом в неизмененном виде через кишечник.

Около 1.4% от общей принятой дозы внутрь метаболизируется. Метаболизм алискирена происходит с участием изофермента CYP3A4. После приема внутрь около 0.6% дозы обнаруживается в моче. После в/в введения средний плазменный клиренс составляет около 9 л/ч. C_{max} и AUC алискирена линейно возрастают с повышением доз в пределах 75-600 мг.

Гидрохлоротиазид

Всасывание и распределение

Абсорбция после приема внутрь быстрая (T_{max} около 2 ч).

В среднем повышение AUC носит линейный характер и пропорционально дозе в терапевтическом диапазоне. При многократном применении кинетика гидрохлоротиазида не изменяется и при применении 1 раз/сут, кумуляция минимальна. Кажущийся V_d - 4-8 л/кг. 40-70% циркулирующего в плазме крови гидрохлоротиазида связывается с белками плазмы крови, главным образом с альбумином. Гидрохлоротиазид также накапливается в эритроцитах в концентрациях, примерно в 3 раза превышающих таковые в плазме крови.

Абсолютная биодоступность после приема внутрь - 60-80%. При одновременном приеме пищи сообщалось как о повышении, так и о снижении системной биодоступности гидрохлоротиазида по сравнению с приемом натощак. Величина этого влияния небольшая и не имеет существенной клинической значимости.

Выведение

Кинетика распределения и элиминации в целом описывается как биэкспоненциальная убывающая функция, с конечным $T_{1/2}$ - 6-15 ч. Более 95% абсорбированной дозы выводится в неизмененном виде почками.

Алискирен/Гидрохлоротиазид

После применения Ко-Расилеза T_{max} находится в пределах 1 ч для алискирена и 2.5 ч - для гидрохлоротиазида.

Скорость и степень абсорбции Ко-Расилеза эквивалентна биодоступности алискирена и гидрохлоротиазида в случае их применения в монотерапии. Прием пищи оказывает такое же влияние на биодоступность Ко-Расилеза, как и при монотерапии алискиреном и гидрохлоротиазидом.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пол, индекс массы тела и расовая принадлежность не оказывают влияния на фармакокинетику Ко-Расилеза.

Поскольку фармакокинетика алискирена и гидрохлоротиазида существенно не изменяется у пациентов с легкими (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренными (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени, коррекции начальной дозы Ко-Расилеза у данной категории больных не требуется. Фармакокинетические особенности применения Ко-Расилеза у пациентов с тяжелыми (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени не изучались. Однако поскольку в состав Ко-Расилеза входит гидрохлоротиазид, препарат не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени.

Не требуется изменения начальной дозы препарата у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек (КК более 30 мл/мин).

Фармакокинетические особенности применения Ко-Расилеза у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени не изучались (КК менее 30 мл/мин.). Однако поскольку выведение гидрохлоротиазида происходит в основном через почки, нарушения функции почек будет оказывать значительное влияние на фармакокинетику гидрохлоротиазида.

Ко-Расилез не рекомендуется применять у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин).

Фармакокинетические особенности применения Ко-Расилеза у пациентов моложе 18 лет не изучались.

Показания к применению:

— артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Препарат можно применять при недостаточном контроле АД на фоне монотерапии алискиреном или гидрохлоротиазидом, для удобства назначения у больных, которые уже получали алискирен вместе с гидрохлоротиазидом в отдельных таблетках в тех же дозах, а также для начала лечения у пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией (систолическое АД > 160 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 100 мм рт.ст.).

Относится к болезням:

- Артериальная гипертензия
- Гипертензия

Противопоказания:

— тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);

— анурия, тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);

— рефрактерные к адекватной терапии гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, а также гиперурикемия с клиническими проявлениями;

— одновременный прием с мощным ингибитором Р-гликопротеина — циклоспорином;

— непереносимость лактозы, синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы, дефицит лактазы (препарат содержит

лактозу);

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

— беременность;

— период грудного вскармливания;

— повышенная чувствительность к алискирену (включая ангионевротический отек на фоне терапии алискиреном в анамнезе), гидрохлоротиазиду, сульфаниламидам или любому компоненту препарата.

Следует соблюдать *осторожность* при назначении препарата больным с двусторонним или односторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки (опыт клинического применения отсутствует), сниженным ОЦК, гипонатриемией, гиперкалиемией, больным с отягощенным аллергологическим анамнезом и бронхиальной астмой, СКВ, умеренными и легкими нарушениями функции почек (КК 30-60 мл/мин) и печени, а также при одновременном применении с умеренными ингибиторами Р-гликопротеина (кетоконазол, верапамил).

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь, запивая небольшим количеством воды, 1 раз/сут независимо от приема пищи. В случае если пациент принимает Ко-Расилез вместе с пищей, количество пищи должно быть небольшим.

Рекомендуемая суточная доза - 1 таб. Ко-Расилеза, содержащая алискирен/гидрохлоротиазид в дозе 150/12.5 мг, 150/25 мг, 300/12.5 мг или максимально 300/25 мг.

При назначении Ко-Расилеза снижение АД в значительной степени происходит уже в течение первой недели применения и достигает максимального значения в течение 4 недель.

Пациентам с *умеренной и тяжелой артериальной гипертензией* (систолическое АД > 160 мм рт.ст. и/или диастолическое АД > 100 мм рт.ст.) лечение рекомендуется начинать с приема препарата в дозе 150/12.5 мг 1 раз/сут. При недостаточном контроле АД после 2-4 недель терапии доза препарата может быть постепенно (титрование дозы) увеличена до максимальной суточной дозы 300/25 мг 1 раз/сут. Дозу препарата подбирают индивидуально в зависимости от клинического эффекта.

При недостаточном контроле АД на фоне монотерапии алискиреном или гидрохлоротиазидом, больные могут быть переведены на комбинированную терапию Ко-Расилезом в соответствующих дозах.

Для удобства, пациенты, получающие терапию алискиреном и гидрохлоротиазидом в отдельных таблетках, могут быть переведены на терапию Ко-Расилезом, содержащим те же дозы компонентов.

У **больных с нарушениями функции почек (КК более 30 мл/мин)** и **печени легкой (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени** коррекции дозы препарата не требуется.

У **пациентов старше 65 лет** коррекции дозы препарата не требуется.

Поскольку безопасность и эффективность Ко-Расилеза у **детей и подростков до 18 лет** не установлены, препарат не рекомендуется применять у данной категории пациентов.

Побочное действие:

Безопасность применения Ко-Расилеза оценивалась более чем у 3900 пациентов. Частота нежелательных явлений не была связана с полом, возрастом, индексом массы тела или расовой принадлежностью. При применении препарата в дозе до 300/25 мг общая частота нежелательных явлений была сходной с таковой в группе плацебо. Нежелательные явления в целом были умеренно выражены, носили временный характер и редко требовали прекращения терапии препаратом.

Наиболее часто при применении Ко-Расилеза у пациентов наблюдалась диарея.

Частота развития нежелательных явлений, возможно связанных с применением препарата, оценивалась следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (< 1/10 000), включая отдельные сообщения. В пределах каждой группы частота нежелательных явлений представлена в порядке уменьшения значимости.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диарея. Диарея является дозозависимым нежелательным явлением, связанным с применением алискирена. В контролируемых клинических исследованиях частота диареи у пациентов, получающих Ко-Расилез, была низкой и сходной с таковой в группе монотерапии алискиреном или гидрохлоротиазидом.

Содержание калия в плазме крови. В крупном плацебо-контролируемом клиническом исследовании

взаимопротивоположные эффекты алискирена (в дозах 150 мг или 300 мг/сут) и гидрохлоротиазида (в дозах 12.5 мг или 25 мг/сут) на содержание ионов калия в плазме крови практически уравновешивали друг друга у многих пациентов. В остальных случаях у пациентов отмечалась либо гипо-, либо гиперкалиемия.

Нежелательные явления, о которых сообщалось ранее при применении каждого из компонентов, могут иметь место при применении Ко-Расилеза, даже если они не наблюдались в клинических исследованиях.

Алискирен

При применении препарата в дозе до 300 мг общая частота нежелательных явлений была сходной с таковой в группе плацебо. Нежелательные явления в целом были умеренно выражены, носили временный характер и редко требовали прекращения терапии препаратом. Наиболее часто при применении алискирена у пациентов наблюдалась диарея. Другие нежелательные явления, наблюдаемые во время лечения алискиреном, включали кожную сыпь и ангионевротический отек. В контролируемых клинических исследованиях ангионевротический отек во время лечения алискиреном наблюдался редко, с частотой сопоставимой с таковыми в группе плацебо или гидрохлоротиазида. Частота развития сухого кашля на фоне лечения алискиреном (0.9%) была сходной с таковой при приеме плацебо (0.6%).

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 требовавшее отмены лечения. Снижение гемоглобина и гематокрита наблюдается также при применении других средств, влияющих на РААС, в частности ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Содержание калия в плазме крови. При применении алискирена у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией в редких случаях отмечалось незначительное повышение содержания ионов калия в сыворотке крови (0.9% в сравнении с 0.6% при приеме плацебо). Однако, в одном исследовании, при применении алискирена в комбинации с ингибитором АПФ рамиприлом в популяции пациентов с сахарным диабетом, частота повышения содержания ионов калия в сыворотке крови была несколько выше (5.5%).

При применении алискирена в клинической практике отмечались следующие нежелательные эффекты без указаний на причинно-следственную связь с применением препарата (частота которых не установлена): периферические отеки, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид широко применяется в течение многих лет, причем чаще в дозах, превышающих входящую в состав Ко-Расилеза. Сообщалось о следующих нежелательных эффектах при проведении монотерапии тиазидными диуретиками, в т.ч. гидрохлоротиазидом, независимо от наличия причинно-следственной связи с приемом препарата.

Часто: крапивница и другие виды кожной сыпи, снижение аппетита, незначительная тошнота и рвота; ортостатическая гипотензия, выраженность которой возрастает при приеме алкоголя, при применении препаратов для общей анестезии или седативных средств; эректильная дисфункция.

Редко: фотосенсибилизация, дискомфорт в животе, запор, диарея, холестаз или желтуха, аритмии, головная боль, головокружение, нарушения сна, депрессия, парестезии, нарушения зрения; тромбоцитопения, иногда с пурпурой.

Очень редко: некротизирующий васкулит, токсический эпидермальный некролиз; волчаночноподобные реакции; обострение кожных проявлений системной красной волчанки, панкреатит, лейкопения, агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения, гемолитическая анемия, реакции повышенной чувствительности, нарушения со стороны дыхательной системы, в т.ч. пневмонит и отек легких.

Водно-электролитные и метаболические нарушения: При лечении тиазидными диуретиками, включая гидрохлоротиазид, отмечались случаи развития гипокалиемии. На фоне терапии тиазидными диуретиками, включая гидрохлоротиазид, возможно развитие гипонатриемии и гипохлоремического алкалоза. Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, повышают выведение ионов магния почками, приводя к развитию гипомагниемии.

Передозировка:

Алискирен

Имеются ограниченные данные по передозировке алискирена. Наиболее вероятным и основным *симптомом* передозировки является выраженное снижение АД.

Гидрохлоротиазид

Передозировка гидрохлортиазида сопровождается потерей электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия) и обезвоживанием, возникающими вследствие массивного диуреза. Наиболее частыми признаками и *симптомами* передозировки гидрохлортиазида являются тошнота и сонливость. Гипокалиемия может приводить к спазмам мышц и/или усиливать аритмии сердца, вызываемые одновременным применением сердечных гликозидов или некоторых антиаритмических препаратов.

Лечение: симптоматическая терапия, характер которой зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, и от степени тяжести симптомов. При случайной передозировке следует вызвать рвоту (если препарат был принят недавно) или провести промывание желудка. При выраженном снижении АД, вызванном Ко-Расилезом, следует уложить больного с приподнятыми ногами, принять активные меры по поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы, включая частый контроль функции сердца и дыхательной системы, ОЦК и количества выделяемой мочи. При выраженном снижении АД обычным методом терапии является в/в введение 0.9% раствора натрия хлорида.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Достаточных данных по применению алискирена при беременности нет.

В *экспериментальных исследованиях* алискирен не оказывал тератогенного действия.

Применение при беременности препаратов, оказывающих прямое влияние на РААС, может вызывать развитие патологии плода и новорожденного, а также приводить к их смерти. Алискирен, как и другие средства, оказывающие прямое воздействие на РААС, не следует применять при беременности и у женщин, планирующих беременность. Перед назначением препаратов, влияющих на РААС, врачу следует проинформировать пациенток детородного возраста о возможности потенциального риска для плода при применении данных лекарственных средств во время беременности. При наступлении беременности в период лечения алискиреном прием препарата следует немедленно прекратить.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. При применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, при беременности возможно развитие эмбриональной или неонатальной тромбоцитопении, а также других нежелательных реакций, наблюдающихся у взрослых.

Поскольку безопасность применения Ко-Расилеза при беременности не изучалась, препарат противопоказан беременным пациенткам или женщинам, планирующим беременность. При наступлении беременности во время лечения Ко-Расилезом, прием препарата следует прекратить как можно раньше.

Неизвестно, выделяется ли алискирен с грудным молоком. Гидрохлоротиазид экскретируется с грудным молоком. Если прием Ко-Расилеза необходим в период лактации, то грудное вскармливание необходимо прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Одновременный прием алискирена и гидрохлоротиазида не приводил к значимым изменениям показателя AUC в равновесном состоянии и C_{max} обоих компонентов у здоровых добровольцев.

Алискирен

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

Взаимодействие на уровне цитохрома P450. Алискирен не ингибирует изоферменты цитохрома P450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и CYP3A) и не индуцирует изофермент CYP3A4. Поскольку алискирен в незначительной степени метаболизируется изоферментами цитохрома P450, клинически значимое влияние алискирена на биодоступность препаратов, являющихся индукторами или ингибиторами цитохрома P450 или метаболизирующихся с его участием, маловероятно.

Взаимодействие на уровне P-гликопротеина, кодируемого генами MDR1. Поскольку в исследованиях in vitro было установлено, что P-гликопротеин (мембранный переносчик молекул) играет важную роль в регуляции абсорбции и распределения алискирена, возможно изменение фармакокинетики последнего при одновременном применении с лекарственными средствами, ингибирующими P-гликопротеин (в зависимости от степени ингибирования).

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

Умеренные ингибиторы P-гликопротеина. При одновременном приеме умеренного ингибитора P-гликопротеина кетоконазола (200 мг) и алискирена (300 мг) наблюдается повышение плазменной концентрации последнего (AUC и C_{max}) на 80%. В экспериментальных исследованиях одновременный прием алискирена с кетоконазолом приводил к повышению абсорбции алискирена в ЖКТ и снижению его выведения через кишечник с желчью. При однократном применении верапамила (в дозе 240 мг) вместе с алискиреном (в дозе 300 мг) отмечалось повышение AUC и C_{max} алискирена в 2 раза.

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

Сильные ингибиторы Р-гликопротеина. При применении с таким высокоактивным ингибитором Р-гликопротеина, как циклоспорин (200 и 600 мг), у здоровых добровольцев отмечалось повышение C_{max} и AUC алискирена (75 мг) в 2.5 и 5 раз, соответственно. В связи с этим не рекомендуется применять алискирен одновременно с циклоспорином.

Фуросемид. При одновременном применении алискирена с фуросемидом отмечается снижение AUC и C_{max} фуросемида на 28% и 49% соответственно. Для предотвращения возможной задержки жидкости при назначении алискирена вместе с фуросемидом в начале и в процессе лечения необходимо корректировать дозу фуросемида в зависимости от клинического эффекта.

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

Грейпфрутовый сок. Поскольку данных о возможном взаимодействии алискирена с грейпфрутовым соком нет, Ко-Расилез не следует принимать одновременно с грейпфрутовым соком.

Гидрохлоротиазид

Литий. При одновременном применении с ингибиторами АПФ и диуретиками сообщалось о случаях обратимого повышения плазменной концентрации лития и его токсического действия. Поэтому при одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов, содержащих литий, рекомендуется контролировать концентрацию лития в плазме крови.

Недеполяризующие миорелаксанты. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, потенцируют действие недеполяризующих миорелаксантов.

Нестероидные противовоспалительные препараты. Возможно уменьшение диуретического и антигипертензивного действия тиазидного компонента Ко-Расилеза при одновременном применении с НПВП, например, с производными салициловой кислоты, индометацином. Сопутствующая гиповолемия может привести к развитию острой почечной недостаточности.

Лекарственные препараты, влияющие на концентрацию калия в плазме крови. Риск развития гипокалиемии повышается при одновременном назначении салуретиков, ГКС, кортикотропина, амфотерицина В, карбеноксолона, пенициллина и производных салициловой кислоты.

Сердечные гликозиды. Тиазидные диуретики могут вызвать такие нежелательные эффекты как гипокалиемия или гипомагниемия; данные состояния повышают риск развития аритмии при одновременном применении сердечных гликозидов.

Гипогликемические средства. Может потребоваться коррекция дозы инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь.

Антихолинергические средства. Возможно повышение биодоступности тиазидного диуретика при одновременном применении м-холиноблокаторов (например, атропина, биперидена), что, по-видимому, связано со снижением моторики ЖКТ и замедлением опорожнения желудка.

Метилдопа. Сообщалось о случаях развития гемолитической анемии при одновременном назначении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Колестирамин уменьшает всасывание тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид.

Витамин D и соли кальция. При совместном применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, с витамином D или солями кальция возможно потенцирование повышения концентрации кальция в сыворотке крови.

Циклоспорин. Одновременное назначение циклоспорина может повысить риск развития гиперурикемии и появления симптомов, подобных таковым при подагре.

Карбамазепин. У пациентов, принимающих гидрохлоротиазид одновременно с карбамазепином, возможно развитие гипонатриемии. Следует соблюдать осторожность при применении гидрохлоротиазида одновременно с карбамазепином и проводить соответствующий контроль концентрации натрия в плазме крови.

Другие виды взаимодействия. Одновременное назначение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, может привести к увеличению частоты реакций гиперчувствительности к аллопуринолу; увеличению риска развития побочных эффектов амантадина; усилению гипергликемического действия диазоксида; уменьшению выведения почками препаратов, обладающих цитотоксическим действием, (например, циклофосфамида, метотрексата) и к потенцированию их миелосупрессивного действия.

Особые указания и меры предосторожности:

При применении Ко-Расилеза, также как и других средств, влияющих на РААС, у пациентов с сахарным диабетом необходимо проводить периодический контроль водно-электролитного баланса и функции почек.

При применении Ко-Расилеза следует регулярно определять концентрацию калия в плазме крови с целью выявления возможного нарушения электролитного баланса.

В случае развития любых симптомов, указывающих на реакцию повышенной чувствительности (в частности, затруднение дыхания или глотания, отечности лица, глаз, губ и/или языка, конечностей) пациенты должны прекратить лечение препаратом и обратиться к врачу. Риск развития реакций гиперчувствительности повышен у пациентов с отягощенным аллергоанамнезом и бронхиальной астмой.

В начале лечения Ко-Расилезом у пациентов со сниженным ОЦК и/или гипонатриемией (в т.ч. на фоне высоких доз диуретиков) возможна симптоматическая артериальная гипотензия. Перед применением препарата следует провести коррекцию нарушений водно-электролитного баланса.

У пациентов со сниженным ОЦК и/или гипонатриемией лечение должно проводиться под тщательным медицинским контролем.

При применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, сообщалось об усугублении симптомов или развитии системной красной волчанки.

Тиазидные диуретики могут нарушать толерантность к глюкозе и повышать плазменные концентрации холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты.

В состав препарата входит крахмал пшеничный в количестве, которое является безопасным для применения у пациентов с целиакией (глютеновой энтеропатией).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При приеме Ко-Расилеза, также как и других гипотензивных средств, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и работе с механизмами.

При нарушениях функции почек

Противопоказание: анурия, тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин). У больных с **нарушениями функции почек (КК более 30 мл/мин)** коррекции дозы препарата не требуется

При нарушениях функции печени

Противопоказание: тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). У больных с **нарушениями печени легкой (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени** коррекции дозы препарата не требуется

Применение в пожилом возрасте

У **пациентов старше 65 лет** коррекции дозы препарата не требуется.

Применение в детском возрасте

Поскольку безопасность и эффективность Ко-Расилеза у **детей и подростков до 18 лет** не установлены, препарат не рекомендуется применять у данной категории пациентов.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности - 2.5 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Ko-Rasilez