

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 150 mg/5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (aliskiren) (като хемифумарат) и 5 mg амлодипин (amlodipine) (като безилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светложълта, изпъкнала, овална таблетка със скосени ръбове и релефно вдлъбнато означение “T2” от едната страна и “NVR” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rasilamlo е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол върху артериалното налягане при самостоятелно прилагане на алискирен или амлодипин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната доза Rasilamlo е една таблетка дневно.

Антихипертензивният ефект се проявява в рамките на 1 седмица и става почти максимален на 4-тата седмица. Ако не се постигне контрол върху артериалното налягане след 4 до 6 седмици лечение, дозата може да се титрира възходящо до максимална доза от 300 mg алискирен/10 mg амлодипин. Дозата трябва да се индивидуализира и адаптира в зависимост от клиничното повлияване на пациентите.

Rasilamlo може да се прилага с други антихипертензивни лекарствени продукти, с изключение на комбинация с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) или ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ), при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Дозировка при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с алискирен или амлодипин, прилагани като монотерапия

Rasilamlo 150 mg/5 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол върху артериалното налягане при самостоятелно приложение на алискирен 150 mg или амлодипин 5 mg.

Пациентите, при които се наблюдават дозолимитиращи нежелани реакции към някоя от двете съставки, могат да преминат на Rasilamlo, съдържащ по-ниска доза от съответната съставка за постигане на подобно понижение на артериалното налягане.

Препоръчва се индивидуално титриране по отношение на всяка една от двете съставки преди преминаване към фиксираната комбинация. Когато е подходящо от клинична гледна точка и като се имат предвид споменатите по-горе дозировки, може да се премине директно от монотерапия към фиксирана комбинация.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на първоначалната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (GFR съответно 89-60 ml/min/1,73 m² и 59-30 ml/min/1,73 m², вж. точки 4.4 и 5.2). Rasilamlo не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Чернодробно увреждане

Препоръки за дозиране на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не са установени. Фармакокинетиката на амлодипин не е проучвана при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на Rasilamlo при пациенти с чернодробно увреждане.

Хора в старческа възраст (над 65 години)

Опитът с Rasilamlo е ограничен, особено при пациенти на възраст 75 години и повече. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при такива пациенти. Препоръчителната начална доза на алискирен при пациенти в старческа възраст е 150 mg. При повечето пациенти в старческа възраст не се наблюдава клинично значимо допълнително понижение на артериалното налягане при увеличаване на дозата до 300 mg.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Rasilamlo при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Rasilamlo е противопоказан при деца от раждането до под 2 години и не трябва да се прилага при деца на възраст от 2 до под 6 години, от съображения за безопасност поради потенциална свръх експозиция на алискирен (вж. точки 4.3, 4.4, 5.2, и 5.3).

Начин на приложение

Перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели с малко вода. Rasilamlo трябва да се приема веднъж дневно с лека храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Едновременният прием с плодови сокове и/или напитки, съдържащи растителни екстракти (включително билкови чайове) трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към други дихидропиридинови производни.
- Анамнеза за ангиоедем при прием на алискирен.
- Вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).
- Едновременната употреба на алискирен с циклоспорин и итраконазол, два много мощни инхибитори на Р-гликопротеин (Р-gp), и на други мощни инхибитори на Р-gp (напр. хинидин) е противопоказана (вж. точка 4.5).
- Едновременната употреба на Rasilamlo с АСЕ инхибитор или АРБ е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).

- Обструкция на изхода на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.
- Деца от раждането до под 2 години (вж. точки 4.2 и 5.3).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

При поява на тежка и продължителна диария лечението с Rasilamlo трябва да се спре (вж. точка 4.8).

Подобно на други антихипертензивни лекарствени продукти прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемична болест на сърцето може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Хипотония, синкоп, инсулт, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) са съобщени при предразположени индивиди, особено ако се комбинират лекарствени продукти, които повлияват тази система (вж. точка 5.1). Поради това не се препоръчва двойното блокиране на РААС чрез комбиниране на алискирен с АСЕ инхибитор или АРБ. Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

Сърдечна недостатъчност

Калциевите антагонисти, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от появата на бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртността.

Няма налични данни относно сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост при прилагане на алискирен при пациенти със сърдечна недостатъчност (вж. точка 5.1).

Aliskiren трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с фуросемид или тораземид (вж. точка 4.5).

Риск от симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония може да възникне след започване на лечението с Rasilamlo, при следните случаи:

- Пациенти с изразен обемен дефицит или пациенти с изразен солеви дефицит (напр. такива приемащи високи дози диуретици) или
- Едновременна употреба на алискирен с други средства, повлияващи РААС.

Обемният или солевият дефицит трябва да се коригират преди прилагането на Rasilamlo, или лечението трябва да започне под непосредствено лекарско наблюдение. При лечение с Rasilamlo на пациентите с неусложнена хипертония, в хода на краткосрочни контролирани изпитвания, е наблюдавана ниска честота на хипотония (0,2%).

Бъбречно увреждане

Алискирен не е изследван в клинични проучвания при пациенти с хипертония и тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ или $1,70 \text{ mg/dl}$ за жени и $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ или $2,00 \text{ mg/dl}$ за мъже и/или изчислена $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), анамнеза за диализа, нефротичен синдром или реновасална хипертония. Rasilamlo не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система е необходимо повишено внимание при прилагане на Rasilamlo в присъствието на предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност фактори, като например хиповолемия (напр. поради кръвозагуба, тежка или продължителна диария, продължително повръщане и др.), сърдечно заболяване, чернодробно заболяване, захарен диабет или бъбречно заболяване. По време на пост-маркетинговия опит се съобщава за случаи на остра бъбречна недостатъчност, обратима при преустановяване на лечението, при рискови пациенти, получаващи алискирен. При поява на някакви признаци на бъбречна недостатъчност, приемът на алискирен трябва незабавно да се преустанови.

При постмаркетинговия опит с алискирен е наблюдавано повишаване на серумния калий, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително нивата на серумните електролити.

Чернодробно увреждане

Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране. Необходимо е повишено внимание при прилагане на Rasilamlo при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Подобно на останалите вазодилататори, при пациентите страдащи от аортна или митрална стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия, е показано особено повишено внимание.

Стеноза на бъбречната артерия

Няма налични контролирани клинични данни за употребата на Rasilamlo при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия, или със стеноза на артерия на единствен бъбрек. Въпреки това, както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, налице е повишен риск от бъбречна недостатъчност, включително остра бъбречна недостатъчност, при лечение на пациенти със стеноза на бъбречната артерия с алискирен. Поради тази причина, при такива пациенти е необходимо повишено внимание. При възникване на бъбречна недостатъчност, лечението трябва да се преустанови.

Анафилактични реакции и ангиоедем

При постмаркетинговия опит са наблюдавани анафилактични реакции по време на лечението с алискирен (вж. точка 4.8). Както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, при пациентите, лекувани с алискирен се съобщава за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика).

При част от тези пациенти съществува анамнеза за развитие на ангиоедем или на симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем, дължащи се в част от случаите на употребата на други лекарства, способни да предизвикат появата на ангиоедем, включително инхибитори на РААС (инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин рецепторни блокери) (вж. точка 4.8).

При постмаркетинговия опит се съобщава за случаи на ангиоедем или ангиоедем-подобни реакции при едновременно прилагане на алискирен с ACE инхибитори или АРБ (вж. точка 4.8).

Необходимо е специално внимание при пациенти с предиспозиция към хиперсензитивност.

Пациентите с анамнеза за ангиоедем могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем по време на лечението с алискирен (вж. точки 4.3 и 4.8). Необходимо е повишено внимание при предписването на алискирен на пациенти с анамнеза за ангиоедем и такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението (вж. точка 4.8) и особено при започване на лечението.

При развитие на анафилактични реакции или ангиоедем е необходимо незабавно преустановяване на приема на Rasilamlo, провеждане на подходяща терапия и проследяване до пълно и трайно отзвучаване на възникналите признаци и симптоми. Пациентите трябва да бъдат информирани, че трябва да съобщават на лекарите за появата на всякакви признаци, предполагащи наличие на алергична реакция, по-специално затруднения в дишането или преглъщането, оток в областта на лицето, крайниците, очите, устните или езика. При засягане на езика, глотиса и ларинкса трябва да се приложи адреналин. В допълнение, необходимо е да се вземат мерки за поддържане на свободни дихателни пътища.

Педиатрична популация

Алискирен е субстрат на *P-глицопротеин* (P-gr) и поради тази причина е възможна свръхекспозиция при деца с незряла P-gr лекарствена транспортерна система. Възрастта, в която транспортерната система съзрява не може да бъде определена (вж. точки 5.2 и 5.3). Следователно, Rasilamlo е противопоказан при деца от раждането до под 2 години и не трябва да се прилага при деца на възраст от 2 до под 6 години.

Данните свързани с безопасността от фармакокинетично проучване на алискирен, приложен като лечение при 39 деца с хипертония, на възраст от 6 до под 18 години са ограничени (вж. точки 4.8 и 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Информация за взаимодействия на Rasilamlo

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на Rasilamlo с други лекарствени продукти. Поради тази причина в този раздел са представени известните взаимодействия с други лекарствени продукти на отделните активни вещества.

При здрави доброволци едновременното прилагане на алискирен и амлодипин не води до значими промени в стационарно състояние по отношение на фармакокинетичната експозиция (AUC) и максималната концентрация (C_{max}) на нито една от двете съставки.

Информация относно взаимодействията на алискирен

Противопоказан (вж. точка 4.3)

- *Мощни инхибитори на P-gr*

Проучване за лекарствени взаимодействия с единична доза при здрави доброволци е показало, че циклоспорин (200 и 600 mg) повишава C_{max} на алискирен 75 mg приблизително 2,5 пъти и AUC приблизително 5 пъти. Повишението може да е по-високо при по-високи дози алискирен. При здрави доброволци итраконазол (100 mg) повишава AUC и C_{max} на алискирен (150 mg) съответно 6,5 и 5,8 пъти. Поради тази причина едновременната употреба на алискирен и мощни инхибитори на P-gr е противопоказана (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва (вж. точка 4.2)

- *Плодови сокове и напитки, съдържащи растителни екстракти*

Прилагането на плодов сок с алискирен води до понижаване на AUC и C_{max} на алискирен. Едновременното прилагане на сок от грейпфрут с алискирен 150 mg води до 61% понижение на AUC на алискирен, а едновременното прилагане с алискирен 300 mg води до 38% понижение на AUC на алискирен. Едновременното прилагане на портокалов или ябълков сок с алискирен 150 mg води съответно до намаляване с 62% на AUC на алискирен или до намаляване с 63% на AUC на алискирен. Това намаляване вероятно се дължи на инхибиране от съставките на плодвия сок на усвояването на алискирен, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид, в гастроинтестиналния тракт. Следователно, поради опасността от неуспех на лечението, Rasilamlo не трябва да се приема едновременно с плодов сок. Влиянието на напитки, съдържащи растителни екстракти, (включително билкови чайове) върху абсорбцията на алискирен, не е изследвано. Независимо от това, в плодовете, зеленчуците и много други растителни продукти, са широко застъпени съединения, потенциално инхибиращи усвояването на алискирена, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид. Поради тази причина напитките, съдържащи растителни екстракти, включително плодови чайове не трябва да се приемат заедно с Rasilamlo.

Двойно блокиране на РААС с алискирен, АРБ или АСЕ инхибитори

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, АРБ или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, инсулт, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение

- *Взаимодействия с P-gr*

При предклинични проучвания е установено, че MDR1/Mdr1a/b (P-gr) е главната ефлуксна система, включена в чревната абсорбцията и жлъчната екскреция на алискирен (вж. точка 5.2). В клинично проучване, рифампицин, който е индуктор на P-gr, намалява бионаличността на алискирен с около 50%. Други индуктори на P-gr (жълт кантарион) също могат да понижат бионаличността на алискирен. Въпреки че това не е изследвано за алискирен, се знае, че P-gr регулира тъканното усвояване на редица субстрати и инхибиторите на P-gr могат да повишат съотношението тъканна към плазмена концентрация. Поради тази причина инхибиторите на P-gr могат да доведат до повишаване на тъканните нива в по-голяма степен отколкото на плазмените нива. Потенциалът за лекарствени взаимодействия на P-gr мястото по всяка вероятност ще зависи от степента на инхибиране на този транспортер.

- *Умерени инхибитори на P-gr*

Едновременното прилагане на кетоконазол (200 mg) или верапамил (240 mg) с алискирен (300 mg) води до увеличаване, съответно със 76% или 97% на AUC на алискирен. Очаква се промяната в плазмените нива на алискирен в присъствието на кетоконазол или верапамил да бъде в диапазона, който би се постигнал, ако дозата на алискирен се удвои; в контролирани клинични проучвания е установено, че дози на алискирен до 600 mg или два пъти най-високата препоръчителна терапевтична доза, се понасят добре. Предклиничните проучвания показват, че едновременното прилагане на алискирен и кетоконазол увеличава стомашно-чревната абсорбция и намалява жлъчната екскреция на алискирен. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен едновременно с кетоконазол, верапамил или други умерени инхибитори на P-gr (кларитромицин, телитромицин, еритромицин, амиодарон).

- *Лекарствени продукти, повлияващи нивото на серумния калий*

Едновременното приложение с други лекарства, повлияващи РААС, НСПВС или средства, повишаващи нивата на серумния калий (напр. калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий. Препоръчва се повишено внимание, ако едновременното приложение със средства, повлияващи нивата на серумния калий, се счита за необходимо.

- *Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)*

Както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, НСПВС могат да понижат антихипертензивния ефект на алискирен. При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст) прилагането на алискирен едновременно с НСПВС може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително е възможно възникване на остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Поради тази причина при комбиниране на алискирен с НСПВС е необходимо повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст.

- *Фуросемид и тораземид*

Едновременното перорално приложение на алискирен и фуросемид не повлиява фармакокинетиката на алискирен, но понижава експозицията на фуросемид с 20-30% (ефектът на алискирен върху фуросемид, приложен интрамускулно или интравенозно, не е проучен). При многократно прилагане на фуросемид (60 mg/ден), едновременното приложение с алискирен (300 mg/ден), при пациенти със сърдечна недостатъчност, води до намаляване на екскрецията на натрий в урината и количеството на отделената урина, през първите 4 часа, съответно с 31% и 24%, спрямо прилагането на фуросемид самостоятелно. Средното тегло на пациентите, лекувани едновременно с фуросемид и 300 mg алискирен (84,6 kg) е по-високо от теглото на пациентите, лекувани само с фуросемид (83,4 kg). При прилагането на алискирен 150 mg/ден се наблюдават по-малки промени във фармакокинетиката и ефикасността на фуросемид.

Наличните клинични данни не налагат използването на по-високи дози тораземид при едновременно приложение с алискирен. Известно е, че бъбречната екскреция на тораземид се медира от транспортери на органични аниони (OATs). Алискирен се екскретира в много малка степен чрез бъбреците и само 0,6% от дозата на алискирен може да бъде открита в урината след перорално приложение (вж. точка 5.2). Независимо от това, тъй като алискирен е субстрат за транспортиращите органични аниони полипептиди 1A2 (OATP1A2) (вж. взаимодействия с инхибитори на транспортиращите органични аниони полипептиди (OATP)), е възможно алискирен да намали плазмената експозиция на тораземид, като повлияе процеса на абсорбция.

По тази причина при пациенти, лекувани едновременно с алискирен и перорален фуросемид или тораземид, се препоръчва проследяване на ефекта на фуросемид или тораземид, при започване и коригиране на лечението с фуросемид, тораземид или алискирен, за да се избегнат промени в обема на екстрацелуларната течност и възможни ситуации на обемно натоварване (вж. точка 4.4).

- *Варфарин*

Ефектите на алискирен върху фармакокинетиката на варфарин не са оценявани.

- *Взаимодействия с храна*

Храните (с ниско или високо съдържание на мазнини) значително понижават абсорбцията на алискирен (вж. точка 4.2). Наличните клинични данни не предполагат наличие на адитивен ефект на различните видове храни и/или напитки. Все пак, потенциалът за намаляване на бионаличността на алискирен поради този адитивен ефект не е проучен и поради тази причина не може да се изключи. Едновременното прилагане на алискирен с плодов сок или напитки, съдържащи растителни екстракти, включително плодови чайове, трябва да се избягва.

Липса на взаимодействия

- Веществата, които са изпитвани в клинични фармакокинетични проучвания на алискирен включват аценокумарол, атенолол, цефекоксид, пиоглиитазон, алопуринол, изозорбит-5-мононитрат и хидрохлортиазид. Не са установени взаимодействия.
- Едновременното приложение на алискирен и метформин ($\downarrow 28\%$), амлодипин ($\uparrow 29\%$) или циметидин ($\uparrow 19\%$) води до промяна между 20% и 30% в $C_{\max}$ и AUC на алискирен. При прилагане с аторвастатин, AUC и $C_{\max}$ на алискирен в стационарно състояние се повишават с 50%. Едновременното приложение на алискирен няма значимо влияние върху фармакокинетиката на аторвастатин, метформин и амлодипин. В резултат на това не е необходима корекция на дозата на алискирен или на тези лекарствени продукти при едновременно приложение.
- Бионаличността на дигоксин и верапамил може слабо да се понижи от алискирен.

- *Взаимодействия с CYP450*

Алискирен не инхибира CYP450 изоензимите (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A). Алискирен не индуцира CYP3A4. Поради тази причина не се очаква алискирен да повлияе системната експозиция на вещества, които инхибират, индуцират или се метаболизират от тези ензими. Алискирен се метаболизира в минимална степен от цитохром P450 ензимите, следователно не се очакват взаимодействия вследствие инхибиране или индукция на CYP450 изоензимите. Инхибиторите на CYP3A4 обаче често повлияват и P-гр. Поради тази причина може да се очаква увеличена експозиция на алискирен при едновременно прилагане с CYP3A4 инхибитори, които инхибират и P-гр (вж. другите препратки за P-гр в точка 4.5).

- *P-гр субстрати или слаби инхибитори*

Не са наблюдавани значими взаимодействия с атенолол, дигоксин, амлодипин или циметидин. При прилагане с аторвастатин (80 mg), AUC и $C_{\max}$ на алискирен (300 mg) в стационарно състояние се увеличават с 50%. При опитни животни е доказано, че P-гр е основен фактор, определящ бионаличността на алискирен. Поради тази причина, индуктори на P-гр (жълт кантарион, рифампицин) биха могли да понижат бионаличността на алискирен.

- *Инхибитори на транспортиращи органични аниони полипептиди (OATP)*

Предклиничните проучвания показват, че алискирен може да бъде субстрат на транспортиращи органични аниони полипептиди. Поради тази причина съществува потенциална възможност за взаимодействия между инхибитори на OATP и алискирен, при едновременно приложение (вж. „Взаимодействие с плодов сок”).

Информация относно взаимодействията на амлодипин

Повлияване на амлодипин от други лекарствени продукти

Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение

- СYP3A4 инхибитори

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени СYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.

- СYP3A4 индуктори

Няма налични данни относно ефекта на СYP3A4 индукторите върху амлодипин.

Едновременната употреба на СYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, *Hypericum perforatum*) може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва внимателно едновременно с СYP3A4 индуктори.

- Сок от грейпфрут

Не се препоръчва едновременната употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

- Дантролен (инфузия)

При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.

Влияние на амлодипин върху други лекарствени продукти

- Ефектът на понижаване на артериалното налягане на амлодипин се добавя към понижавашите артериалното налягане ефекти на другите антихипертензивни лекарствени продукти.

- Многократното приложение на амлодипин 10 mg едновременно със симвастатин 80 mg повишава със 77% експозицията на симвастатин спрямо самостоятелното приложение на симвастатин. Препоръчва се намаляване на дозата на симвастатин до 20 mg дневно при пациентите на лечение с амлодипин.

Липса на взаимодействия

- В клиничните проучвания за лекарствени взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Медицинските специалисти, предписващи Rasilamlo, трябва да информират жените с детероден потенциал относно потенциалните рискове по време на бременността. При планиране на бременност трябва предварително да се премине към алтернативно, по-подходящо антихипертензивно лечение, тъй като Rasilamlo не трябва да се прилага при жени, които планират да забременеят.

Бременност

Няма данни за употребата на алискирен при бременни жени. Алискирен не е тератогенен при плъхове и зайци (вж. точка 5.3). Други вещества, които директно въздействат на РААС са свързани със сериозни фетални малформации и неонатална смърт. Както всяко лекарство, което директно взаимодейства с РААС, алискирен не трябва да се използва по време на първия триместър на бременността или при жени, които планират да забременеят и е противопоказан по време на втория и третия триместър (вж. точка 4.3).

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена.

Репродуктивните проучвания при плъхове не показват наличие на токсичност, с изключение на по-късната дата на раждане и удължаване на акта на раждане при дози, превишаващи 50 пъти максималната препоръчителна доза при хора (вж. точка 5.3). Употребата по време на бременност се препоръчва единствено когато няма по-безопасно алтернативно лечение или когато заболяването само по себе си крие по-висок риск за майката и плода.

Rasilamlo не трябва да се прилага през първия триместър на бременността. Rasilamlo е противопоказан през втория и третия триместър (вж. точка 4.3).

При установяване на бременност по време на лечението, приемът на Rasilamlo трябва да се преустанови незабавно.

Кърмене

Не е известно дали алискирен и/или амлодипин се екскретират в кърмата. Алискирен се секретира в млякото на лактиращи плъхове.

Поради наличието на незадоволителна/ограничена информация относно екскрецията на алискирен и амлодипин в кърмата при хора или млякото при животни, не може да се изключи съществуването на риск за новородените/кърмачетата. Поради тази причина употребата на Rasilamlo при жени, които кърмят не е препоръчителна.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се прилага терапията с Rasilamlo, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват клинични данни относно фертилитета при употребата на Rasilamlo.

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките (вж. точка 5.3). Фертилитетът при плъхове не е бил повлиян при прилагане на алискирен в дози до 250 mg/kg/ден (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че по време на приема на Rasilamlo понякога могат да се появят замаяност или умора.

Амлодипин може да повлиява в малка степен или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи амлодипин, страдат от замаяност, главоболие или гадене, е възможно способността им за реагиране да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на Rasilamlo, представен по-долу, се основава на клиничните проучвания, проведени с Rasilamlo, и познатия профил на безопасност на отделните съставки алискирен и амлодипин. Информацията относно профила на безопасност на Rasilamlo при пациенти на възраст 75 години и повече е ограничена.

Най-честите нежелани реакции на Rasilamlo са хипотония и периферни отоци. Нежеланите реакции съобщени по-рано при някоя от съставките на Rasilamlo (алискирен и амлодипин) и включени в списъка на нежелани реакции, под формата на таблици, могат да възникнат и при Rasilamlo.

Таблично представяне на нежеланите реакции:

Нежеланите реакции са изброени по честота, най-честите първи, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежеланите реакции, наблюдавани при прием на Rasilamlo или при монотерапия с една от двете му съставки, са включени по-долу. За нежелените реакции, наблюдавани при повече от една от съставките във фиксираната дозова комбинация, в таблицата по-долу е описана най-високата честота.

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки	Левкопения ^{am} , тромбоцитопения ^{am}
Нарушения на имунната система	
Редки	Анафилактични реакции ^a , реакции на свръхчувствителност ^a
Много редки	Алергични реакции ^{am}
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки	Хипергликемия ^{am}
Психични нарушения	
Нечести	Безсъние ^{am} , промени в настроението (включително тревожност) ^{am} , депресия ^{am}
Редки	Обърканост ^{am}
Нарушения на нервната система	
Чести	Сънливост ^{am} , главоболие (особено при започване на лечението) ^{am}
Нечести	Тремор ^{am} , дисгеузия ^{am} , синкоп ^{am} , хипоестезия ^{am} , парестезия ^{am}
Много редки	Хипертония ^{am} , периферна невропатия ^{am}
Нарушения на очите	
Нечести	Зрителни нарушения (включително диплопия) ^{am}
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Тинитус ^{am}
С неизвестна честота	Вертиго ^a

Сърдечни нарушения	
Чести	Замаяност ^{a,am} , сърцебиене ^{a,am} , периферни отоци ^{c,a,am*}
Много редки	Миокарден инфаркт ^{am} , аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене) ^{am}
Съдови нарушения	
Чести	Почервявяване ^{am} , хипотония ^{c,a,am}
Много редки	Васкулит ^{am}
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Диспнея ^{a, am} , ринит ^{am} , кашлица ^{a,am}
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Диария ^a , коремна болка ^{am} , гадене ^{a,am}
Нечести	Повръщане ^{a,am} , диспепсия ^{am} , нарушена чревна перисталтика (включително диария и запек) ^{am} , сухота в устата ^{am}
Много редки	Панкреатит ^{am} , гастрит ^{am} , хипертрофия на венците ^{am}
Хепатобилиарни нарушения	
Много редки	Хепатит ^{a,am} , жълтеница ^{a,am} , повишение на чернодробните ензими (предимно в съчетание с холестаза) ^{am}
С неизвестна честота	Чернодробно заболяване ^{a,**} , чернодробна недостатъчност ^{a,***}
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително синдром на Stevens-Johnson ^a , токсична епидермална некролиза (ТЕН) ^a , реакции на устната лигавица ^a , обрив ^{a,am} , сърбеж ^{a,am} , уртикария ^{a,am} , алоpecia ^{am} , пурпура ^{am} , промяна в цвета на кожата ^{am} , хиперхидроза ^{am} , екзантем ^{am}
Редки	Ангиоедем ^a , еритем ^a
Много редки	Еритема мултиформе ^{am} , ексфолиативен дерматит ^{am} , синдром на Stevens-Johnson ^{am} , едем на Quincke ^{am} , фоточувствителност ^{am}
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия ^{a,am} , оток на глезените ^{am}
Нечести	Миалгия ^{am} , мускулни крампи ^{am} , болка в гърба ^{am}
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Остра бъбречна недостатъчност ^a , бъбречно увреждане ^a , микционни нарушения ^{am} , никтурия ^{am} , повишена честота на уриниране ^{am}
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	Импотентност ^{am} , гинекомастия ^{am}

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Умора ^{am}
Нечести	Болка в гърдите ^{am} , астения ^{am} , болка ^{am} , отпадналост ^{am}
Изследвания	
Чести	Хиперкалиемия ^a
Нечести	Повишаване на чернодробните ензими ^a , повишаване на теглото ^{am} , понижаване на теглото ^{am}
Редки	Понижаване на хемоглобина ^a , понижаване на хематокрита ^a , повишаване на креатинина в кръвта ^a
С неизвестна честота	Хипонатриемия ^a

^c Нежелана реакция, наблюдавана при Rasilamlo;

^a Нежелана реакция, наблюдавана при монотерапия с алискирен;

^{am} Нежелана реакция, наблюдавана при монотерапия с амлодипин;

* Периферните отоци са познати, дозозависима нежелана реакция на амлодипин, за която се съобщава също така и при постмаркетинговия опит с алискирен. Най-често съобщаваната нежелана реакция на Rasilamlo по време на клиничните изпитвания е била периферни отоци, възниквала е с честота по-ниска или равна на тази при съответната доза амлодипин, но по-висока от тази при съответната доза алискирен.

** Изолирани случаи на чернодробни нарушения, с клинични симптоми и лабораторни данни за по-изразена чернодробна дисфункция.

*** Включително един случай на 'фулминантна чернодробна недостатъчност', съобщен по време на постмаркетинговия опит, при който не може да се изключи причинно-следствена връзката с приема на алискирен.

Допълнителна информация за отделните съставки

Нежелани реакции, наблюдавани при някои от отделните съставки могат да възникнат и при Rasilamlo, въпреки че не са наблюдавани по време на клиничните изпитвания.

Алискирен

Описание на избрани нежелани реакции:

По време на лечението с алискирен са наблюдавани реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и ангиоедем.

В хода на контролираните клинични проучвания, ангиоедем и реакции на свръхчувствителност възникват рядко при терапия с алискирен, с честота, сравнима с тази при лечение с плацебо или със сравнителните лекарствени продукти.

При постмаркетинговия опит също се съобщава за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличие на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика). Част от засегнатите пациенти имат анамнеза за ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличие на ангиоедем, които в част от случаите са били свързани с прилагането на лекарствени продукти, за които е известно, че водят до развитие на ангиоедем, включително инхибитори на РААС (АСЕ инхибитори или АРБ).

При постмаркетинговия опит се съобщава за случаи на ангиоедем или ангиоедем-подобни реакции при едновременно прилагане на алискирен с АСЕ инхибитори или АРБ.

При постмаркетинговия опит също има съобщения за случаи на реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции (вж. точка 4.4).

При поява на някакви признаци, предполагащи развитието на реакция на свръхчувствителност/ангиоедем (по-специално затруднено дишане или преглъщане, обрив, сърбеж, уртикария или подуване на лицето, крайниците, очите, устните и/или езика, замаяност), пациентите трябва да преустановят терапията и да се свържат с лекар (вж. точка 4.4).

При постмаркетинговия опит се съобщава за артралгия. В някои случаи артралгията се проявява като част от реакция на свръхчувствителност.

По време на постмаркетинговия опит има съобщения за случаи на бъбречна дисфункция и остра бъбречна недостатъчност при рискови пациенти (вж. точка 4.4).

Изследвания

При контролирани клинични проучвания, клинично значимите промени в стандартните лабораторни показатели са нечесто свързани с приложението на алискирен. При клинични проучвания при пациенти с хипертония, алискирен няма клинично значими ефекти върху общия холестерол, липопротеините с висока плътност (HDL-C), триглицеридите на гладно, кръвната захар на гладно и пикочната киселина.

Хемоглобин и хематокрит: Наблюдавано е леко понижаване в стойностите на хемоглобина и хематокрита (средно понижаване съответно с 0,05 mmol/l и 0,16 обемни процента). Нито един пациент не прекратява лечението поради анемия. Този ефект се наблюдава и при други лекарствени продукти, действащи върху РААС, като ACE инхибитори и АРБ.

Серумен калий: Наблюдавано е повишаване на нивото на серумния калий при алискирен, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или НСПВС. В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително серумните електролити.

Педиатрична популация

Въз основа на ограниченото количество данни за безопасност, получени в хода на фармакокинетично проучване на алискирен, прилаган за лечение при 39 деца с хипертония на възраст 6-17 години, честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца се очаква да бъдат подобни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти с хипертония. Както и при останалите РААС блокери, главоболието е честа нежелана реакция при деца, лекувани с алискирен.

Амлодипин

Съобщавани са отделни случаи на екстрапирамиден синдром.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Липсва опит с предозиране Rasilamlo. Най-вероятната проява на предозиране с Rasilamlo би била хипотония, свързана с антихипертензивния ефект на алискирен и амлодипин.

Най-вероятната проява на предозиране с алискирен би била хипотония, свързана с антихипертензивния ефект на алискирен.

Наличните данни за амлодипин показват, че тежко предозиране би могло да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. При амлодипин се съобщава за случаи на изразена и потенциално пролонгирана системна хипотония, включително шок с фатален изход.

Лечение

При поява на симптоматична хипотония по време на лечението с Rasilamlo трябва да се започне поддържащо лечение.

Клинично значимата хипотония вследствие предозиране с амлодипин се нуждае от активно подпомагане на сърдечно-съдовата система, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и внимание за обема на циркулиращите течности и отделената урина.

Вазоконстрикторите могат да бъдат полезни за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, при липса на противопоказания за тяхната употреба. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

Стомашният лаваж също би бил полезен в някои случаи. Установено е, че при здрави доброволци прилагането на активен въглен в рамките на 2 часа след приема на амлодипин 10 mg намалява степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с протеините, е малко вероятно хемодиализата да бъде от полза.

При проучване при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване (КСБЗ), провеждащи хемодиализа, диализният клирънс на алискирен е нисък (<2% от пероралния клирънс). Следователно, диализата не е подходяща за лечение на предозиране на алискирен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, инхибитор на ренина, АТС код: C09XA53

Rasilamlo обединява две антихипертензивни средства с допълващ се механизъм за постигане на контрол върху артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: алискирен принадлежи към класа на директните ренинови инхибитори, а амлодипин принадлежи към класа на калциевите антагонисти.

Rasilamlo

Прилагането на комбинирано лечение с алискирен и амлодипин се основава на механизма на действие на двата лекарствени продукта върху различни, но допълващи се системи за регулиране на артериалното налягане. Калциевите антагонисти действат като предотвратяват навлизането на калций в гладкомускулните клетки в съдовата стена, като по този начин предотвратяват съкращаването на гладкомускулните клетки и вазоконстрикцията. Рениновите инхибитори потискат ензимната активност на ренина и по този начин блокират образуването на ангиотензин II, главната ефекторна молекула на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС). Ангиотензин II предизвиква вазоконстрикция и реабсорбция на натрий и вода. Така амлодипин директно инхибира вазоконстрикцията и намалява съдовата резистентност, докато алискирен, контролирайки производството на ангиотензин II, може също да инхибира вазоконстрикцията, но освен това измества водния и натриевия баланс към необходимите за нормотензивно състояние нива. Комбинираното действие на алискирен и амлодипин върху тези два основни фактора, регулиращи артериалното налягане (вазоконстрикцията и РААС-медираните хипертензивни ефекти), води до по-ефективен антихипертензивен ефект, отколкото наблюдавания при монотерапиите.

Rasilamlo е проучван в редица активно и плацебо контролирани изпитвания и дългосрочни изпитвания, включващи общо 5 570 пациенти с лека до умерена хипертония (диастолно артериално налягане между 90 mmHg и 109 mmHg).

При пациенти с хипертония, непостигнали контрол върху артериалното налягане при прилагане на отделните съставки като монотерапия, прилагането на Rasilamlo веднъж дневно осигурява дозозависимо, клинично значимо понижение както на систолното, така и на диастолното артериално налягане.

Когато се прилага при пациенти, непостигнали контрол върху артериалното налягане с алискирен или амлодипин, Rasilamlo след еднosedмично лечение води до по-голямо понижение на артериалното налягане, отколкото монотерапиите с двете му съставки, а близък до максималния ефект се постига след четириседмично лечение.

В проучване при 820 рандомизирани пациенти, непостигнали задоволителен отговор при лечение с алискирен 300 mg, комбинацията алискирен/амлодипин 300 mg/10 mg води до средно понижение на систолното/диастолното артериално налягане от 18,0/13,1 mmHg, което е значително по-голямо от постигнатото с алискирен 300 mg, прилаган като монотерапия. Комбинацията в доза 300 mg/5 mg също показва статистически значимо по-голямо понижение на артериалното налягане, отколкото постигнатото с алискирен 300 mg, прилаган като монотерапия. В подпроучване при 584 пациенти, комбинацията алискирен/амлодипин води до допълнително понижение на систолното/диастолното артериално налягане със 7,9/4,8 mmHg и 11,7/7,7 mmHg съответно за 300/5 mg и 300/10 mg спрямо алискирен 300 mg (подпроучването включва пациенти без големи отклонения в стойностите на артериалното налягане, дефинирани като разлика в систолното артериално налягане (САН) ≥ 10 mmHg в началото или в края на проучването).

В проучване при 847 рандомизирани пациенти, непостигнали задоволителен отговор при лечение с амлодипин 10 mg, комбинацията алискирен/амлодипин 150 mg/10 mg и 300 mg/10 mg води до средно понижение на систолното/диастолното артериално налягане съответно с 11,0/9,0 mmHg и 14,4/11,0 mmHg, което е статистически значимо по-голямо от постигнатото с амлодипин 10 mg, прилаган като монотерапия. В подпроучване при 549 пациенти, комбинацията алискирен/амлодипин води до допълнително понижение на систолното/диастолното артериално налягане с 4,0/2,2 mmHg и 7,6/4,7 mmHg съответно за 150/10 mg и 300/10 mg спрямо амлодипин 10 mg (подпроучването включва пациенти без големи отклонения в стойностите на артериалното налягане, дефинирани като разлика в систолното артериално налягане (САН) ≥ 10 mmHg в началото или в края на проучването).

В проучване при 545 рандомизирани пациенти, непостигнали задоволителен отговор при лечение с амлодипин 5 mg, комбинацията алискирен 150 mg/амлодипин 5 mg постига по-голямо понижение на артериалното налягане, отколкото постигнатото при пациентите останали на амлодипин 5 mg.

В 8-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано факторално проучване с успоредни групи при 1 688 рандомизирани пациенти с лека до умерена хипертония лечението с Rasilamlo в дози от 150 mg/5 mg до 300 mg/10 mg води до дозозависимо, клинично значимо понижение на средното артериално налягане (сistolно/диастолно) в диапазона между 20,6/14,0 mmHg и 23,9/16,5 mmHg, съответно, спрямо постигнатото понижение от 15,4/10,2 mmHg за алискирен 300 mg, 21,0/13,8 mmHg за амлодипин 10 mg и 6,8/5,4 mmHg за плацебо в популация от пациенти със средно изходно артериално налягане 157,3/99,7 mmHg. Налице е статистическа значимост спрямо плацебо и алискирен при всички дози. Постигнатото с комбинацията понижение на артериалното налягане се задържа през целия 24-часов дозов интервал. В подпроучване при 1 069 пациенти Rasilamlo понижава средното артериално налягане (сistolно/диастолно) в диапазона между 20,6/13,6 mmHg и 24,2/17,3 mmHg (подпроучването включва пациенти без големи отклонения в стойностите на артериалното налягане, дефинирани като отклонение в систолното артериално налягане (САН) ≥ 10 mmHg в началото или в края на проучването).

Безопасността на Rasilamlo е оценена в хода на проучвания с продължителност до една година.

Влиянието на Rasilamlo върху общата и сърдечно-съдовата смъртност, както и върху сърдечно-съдовата заболяемост и увредата на прицелните органи все още е неизвестно.

Rasilamlo е прилаган при над 2 800 пациенти по време на клинични изпитвания, включително при 372 пациенти в продължение на година и повече. Лечението с Rasilamlo в дози до 300 mg/10 mg има като цяло честота на нежелани реакции подобна на тази отделните съставки, прилагани като монотерапия. Появата на нежелани събития не показва никаква връзка с пола, възрастта, индексът на телесна маса, расата или етническата принадлежност. Не са наблюдавани нови нежелани реакции, които да възникват при Rasilamlo освен вече познатите, свързани със съответните монотерапии. В едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 1 688 пациенти с лека или умерена хипертония, спиране на терапията поради появата на нежелано събитие се наблюдава при 1,7% от пациентите на лечение с Rasilamlo спрямо 1,5% от пациентите на лечение с плацебо.

Алискирен

Алискирен е перорално активен, непептиден, мощен и селективен директен инхибитор на човешкия ренин.

Чрез инхибиране на ензима ренин, алискирен инхибира РААС на мястото на активиране, като блокира преобразуването на ангиотензиноген до ангиотензин I и понижава нивата на ангиотензин I и ангиотензин II. Докато другите лекарствени продукти, които инхибират РААС (АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ)), предизвикват компенсаторно покачване на плазмената ренинова активност (ПРА), лечението с алискирен понижава плазмената ренинова активност (ПРА) при пациенти с хипертония с приблизително 50 до 80%. Подобно понижаване е установено при комбиниране на алискирен с други антихипертензивни лекарствени продукти. Клиничните последиствия от разликите в ефекта върху ПРА не са известни до момента.

Хипертония

При пациенти с хипертония, еднократното дневно приложение на алискирен в дози от 150 mg и 300 mg води до доза-зависимо понижаване, както на систолното, така и на диастолното артериално налягане, което се запазва през целия 24-часов дозов интервал (запазвайки благоприятния си ефект в ранните сутрешни часове) със средно съотношение на пиковата към най-ниската плазмена концентрация при диастолно повлияване до 98% за дозата от 300 mg. 85 до 90% от максималния ефект на понижаване на артериалното налягане се наблюдава след 2 седмици. Ефектът на понижаване на артериалното налягане се запазва по време на продължително лечение и не зависи от възрастта, пола, индекса на телесна маса и етническата принадлежност. Алискирен е изпитван при 1 864 пациенти на възраст 65 години или по-възрастни и при 426 пациенти на възраст 75 години или по-възрастни.

Проучванията при монотерапия с алискирен са показали ефекти на понижаване на артериалното налягане, сравними с тези при други класове антихипертензивни лекарствени продукти в това число АСЕ инхибитори и АРБ. В сравнение с диуретик (хидрохлортиазид – ХХТЗ), алискирен 300 mg понижава систолното/диастолното артериално налягане с 17,0/12,3 mmHg, в сравнение с 14,4/10,5 mmHg при ХХТЗ 25 mg, след 12-седмично лечение.

Има проучвания на комбинирана терапия с алискирен добавен към диуретика хидрохлортиазид и бета-блокera атенолол. Тези комбинации са толерирани добре. Алискирен индуцира адитивен ефект на понижаване на кръвното налягане, когато се добави към хидрохлортиазид.

Ефикасността и безопасността на алискирен-базирана терапия са сравнени с тези на рамиприл-базирана терапия в хода на 9-месечно неинфериорно проучване при 901 пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) с есенциална систолна хипертония. Алискирен 150 mg или 300 mg дневно и рамиприл 5 mg или 10 mg дневно са прилагани в продължение на 36 седмици с възможност за добавяне към терапията на хидрохлортиазид (12,5 mg или 25 mg) на 12-та седмица и амлодипин (5 mg или 10 mg) на 22-ра седмица. По време на 12 седмичния период монотерапията с алискирен понижава систолното/диастолното артериално налягане с 14,0/5,1 mmHg спрямо постигнатото с рамиприл понижаване от 11,6/3,6 mmHg, съответстващо на това, че алискирен е не по-малко ефикасен от рамиприл при избраните дози и разликата при систолното и при диастолното налягане е статистически значима. Поносимостта е сравнима в двете терапевтични рамена, независимо че за кашлица се съобщава по-често при схемата с рамиприл, отколкото с алискирен (14,2% спрямо 4,4%), докато диарията е била по-честа при схемата с алискирен, отколкото с рамиприл (6,6% спрямо 5,0%).

В 8-седмично проучване при 754 пациенти с хипертония в старческа възраст (≥ 65 години) и много възрастни пациенти (30% ≥ 75 години), приложението на алискирен в дози от 75 mg, 150 mg и 300 mg показва статистически значимо намаляване на артериалното налягане (както на систолното, така и на диастолното налягане) спрямо плацебо. При увеличаване на дозата алискирен на 300 mg не се наблюдава допълнително понижаване на артериалното налягане спрямо дозата от 150 mg. И трите дози се понасят добре, както от пациентите в старческа възраст, така и от много възрастните пациенти.

При пациенти, лекувани при контролирани клинични проучвания няма доказателства за хипотония при приложение на първата доза, както и за ефект върху честотата на пулса. Прекомерна хипотония се наблюдава нечесто (0,1%) при пациенти с неусложнена хипертония, лекувани с алискирен като монотерапия. Хипотонията е нечеста ($< 1\%$) и по време на комбинираното лечение с други антихипертензивни лекарствени продукти. При спиране на лечението, артериалното налягане се възвръща постепенно до изходните стойности за период от няколко седмици, като няма доказателства за ребаунд ефект при артериалното налягане и ПРА.

В 36-седмично проучване при 820 пациенти с исхемична левокамерна дисфункция, не се наблюдават ползи по отношение на камерното ремоделиране, оценено чрез крайния систолен обем на лявата камера, при лечение с алискирен спрямо плацебо, добавено към фоновата терапия.

Общият брой на случаите на сърдечно-съдова смърт, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, повторен инфаркт, инсулт и внезапна смърт с опит за ресуситация, са сходни в алискирен и плацебо групата. Въпреки това, при пациентите, получаващи алискирен има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция спрямо плацебо групата.

Алискирен е оценен за ползи по отношение на сърдечно-съдовата система и/или бъбреците, в двойно сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано изпитване при 8 606 пациенти със захарен диабет тип 2 и хронична бъбречна недостатъчност (доказана чрез протеинурия и/или $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), със или без сърдечно-съдово заболяване. При повечето пациенти, артериалното налягане е добре контролирано в изходната точка. Първичната крайна точка е съставена от сърдечно-съдови и бъбречни усложнения.

В това проучване, алискирен 300 mg е сравнен с плацебо, при добавяне към стандартната терапия, включваща или инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин рецепторен блокер. Проучването е прекратено преждевременно, тъй като при участниците не са наблюдавани ползи от прилагането на алискирен. Крайните резултати от проучването показват коефициент на риск за първична крайна точка от 1,097, в полза на плацебо (95,4% Доверителен интервал: 0,987, 1,218, 2-странин $p=0,0787$). Освен това, е наблюдавана повишена честота на нежелани събития при алискирен, спрямо плацебо (38,2% спрямо 30,3%). По-специално е наблюдавана повишена честота на бъбречна дисфункция (14,5% спрямо 12,4%), на хиперкалиемия (39,1% спрямо 29,0%), на събития свързани с хипотония (19,9% спрямо 16,3%) и на инсулт (3,4% спрямо 2,7%) като крайни точки. Повишената честота на инсулт е по-силно изразена при пациентите с бъбречна недостатъчност.

Aliskiren 150 mg (повишен до 300 mg, при добра поносимост), добавен към конвенционална терапия, е оценен в двойносляпо, плацебо контролирано рандомизационно проучване при 1 639 пациенти с понижена фракция на изтласкване, хоспитализирани поради епизод на остра сърдечна недостатъчност (клас III-IV по NYHA), които са хемодинамично стабилни на изходно ниво. Първичната крайна точка е смърт поради сърдечно-съдова причина или рехоспитализация поради сърдечна недостатъчност в рамките на 6 месеца; вторичните крайни точки са оценени в рамките на 12 месеца.

Проучването не показва полза за алискирен при добавянето му към стандартна терапия за остра сърдечна недостатъчност и показва повишен риск от сърдечно-съдови събития при пациенти със захарен диабет. Резултатите от проучването показват незначително влияние на алискирен, с коефициента на риск 0,92 (95% доверителен интервал: 0,76-1,12; $p=0,41$, алискирен спрямо плацебо). Съобщава се за различно влияние на лечението с алискирен върху общата смъртност в рамките на 12 месеца в зависимост от статуса на захарния диабет. В подгрупата пациенти със захарен диабет коефициентът на риск е 1,64 в полза на плацебо (95% доверителен интервал: 1,15-2,33), докато коефициентът на риск в подгрупата на пациентите без захарен диабет е 0,69 в полза на алискирен (95% доверителен интервал: 0,50-0,94); p -стойност за взаимодействие = 0,0003. Повишена честота на случаи на хиперкалиемия (20,9% спрямо 17,5%), бъбречно увреждане/бъбречна недостатъчност (16,6% спрямо 12,1%) и хипотония (17,1% спрямо 12,6%) е наблюдавана в групата на алискирен спрямо плацебо и честотата е по-висока при пациентите със захарен диабет.

До този момент не са известни ефекти на алискирен върху смъртността и сърдечно-съдовата заболеваемост.

Понастоящем няма налични данни относно ефикасността на алискирен при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Сърдечна електрофизиология

В хода на рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани и контролирани с активно вещество проучвания, чрез използване на стандартна и Холтер електрокардиография, не е установен ефект върху QT интервала.

Амлодипин

Амлодипин, който влиза в състава на Rasilamlo инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечните и съдовите гладки мускули. Антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовите гладки мускули, което води до намаляване на съдовото съпротивление и на артериалното налягане.

Експериментални данни показват, че амлодипин се свързва и с дихидропиридиновите и с недихидропиридиновите места за свързване.

Процесите на съкращение на сърдечния мускул и на съдовите гладки мускули са зависими от придвижването на извънклетъчните калциеви йони в клетките на мускулите през специфични йонни каналчета.

Приложението на терапевтична доза амлодипин при пациенти с хипертония се последва от вазодилатация, която води до намаляване на артериалното налягане в легнало и в изправено положение. При хронична употреба това понижаване на артериалното налягане не се съпътства от значими промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините.

Плазмените концентрации корелират с ефекта както при млади така и при пациенти в напреднала възраст.

При хипертоници с нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин водят до намаляване на бъбречното съдово съпротивление и увеличаване на гломерулната филтрация и ефективния бъбречен кръвоток, без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

Както и при другите блокери на калциевите канали, хемодинамичните измервания на сърдечната функция в покой и при натоварване (или ходене) при пациенти с нормална функция на камерите, лекувани с амлодипин, като цяло показват леко покачване на сърдечния индекс без значимо повлияване на dp/dt или на левокамерното и диастолното налягане или обем. В проучвания за хемодинамика, амлодипин не се свързва с негативен инотропен ефект, когато се прилага в границите на терапевтичните дози при здрави животни и хора, дори когато при хора се прилага едновременно с бета-блокери.

При здрави хора и животни амлодипин не променя синоатриалната нодална функция и атриовентрикуларното провеждане. В клинични проучвания, в които амлодипин е прилаган в комбинация с бета-блокери на пациенти с хипертония или стенокардия, не са наблюдавани нежелани ефекти спрямо параметрите на електрокардиограмата.

Амлодипин показва благоприятни клинични ефекти при пациенти с хронична стабилна стенокардия, вазоспастична стенокардия и ангиографски доказана коронарна болест на сърцето.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Калциевите антагонисти, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от поява на бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

Употреба при пациенти с хипертония

Рандомизирано двойнослепо проучване за заболяемост и смъртност ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) е проведено с цел сравняване на новите терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антагонист) или лизиноприл 10-40 mg/ден (АСЕ инхибитор) с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/ден като лечение от първа линия при пациенти с лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години и повече са били рандомизирани и проследени за средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включително предшестваш миокарден инфаркт или инсулт (>6 месеца преди включване в проучването) или доказано друго атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (над 51,5%), захарен диабет тип 2 (36,1%), липопротеини с висока плътност - холестерол <35 mg/dl или <0,906 mmol/l (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или електрокардиографски (20,9%), настоящи пушачи (21,9%).

Първичната крайна точка е била съставен показател от фатален коронарен инцидент или нефатален миокарден инфаркт. Не са наблюдавани значими различия по отношение на първичната крайна точка между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: коефициент на риск 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. При вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната комбинирана сърдечно-съдова крайна точка) е била сигнификантно по-висока в групата на амлодипин, отколкото в групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Въпреки това, не се наблюдават значими различия по отношение на общата смъртност между групата на терапия с амлодипин и тази на терапия с хлорталидон RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rasilamlo във всички подгрупи на педиатричната популация при есенциална хипертония (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Алискирен

Абсорбция

След абсорбция при перорално приложение, пиковата плазмена концентрация на алискирен се достига след 1-3 часа. Абсолютната бионаличност на алискирен е приблизително 2-3%. Храни с високо съдържание на мазнини понижават C_{max} с до 85% и AUC с до 70%. В стационарно състояние храните с ниско съдържание на мазнини намаляват C_{max} със 76% и AUC_{0-12h} с 67% при пациенти с хипертония. Стационарна плазмена концентрация се достига в рамките на 5-7 дни след приложение веднъж дневно и стационарното ниво е приблизително 2 пъти по-високо отколкото при началната доза.

Транспортери

В предклинични проучвания е установено, че MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) е главната ефлуксна система, която участва в интестиналната абсорбция и билиарната екскреция на алискирен в предклиничните проучвания.

Разпределение

След интравенозно приложение, средният обем на разпределение при стационарно състояние е приблизително 135 литра, което показва, че алискирен се разпределя екстензивно в извънсъдовото пространство. Свързването на алискирен с плазмените протеини е умерено (47-51%) и независимо от концентрацията.

Биотрансформация и елиминиране

Средният полуживот е приблизително 40 часа (в интервала от 34 до 41 часа). Алискирен се екскретира основно като непроменено вещество във фецеса (възстановяването на радиоактивно маркирана перорална доза = 91%). Приблизително 1,4% от общата перорална доза се метаболизира. Ензимът, отговорен за този метаболизъм е CYP3A4. Приблизително 0,6% от дозата след перорално приложение се възстановява в урината. След интравенозно приложение, средният плазмен клирънс е приблизително 9 l/час.

Линейност

Експозицията на алискирен се увеличава незначително над пропорционалното на увеличението на дозата. След еднократно прилагане на доза в диапазон от 75 до 600 mg, двукратно увеличение на дозата води съответно до ~2,3 и 2,6-кратно увеличение на AUC и C_{max} . Механизмите, отговорни за отклонението от дозовата пропорционалност не са установени. Възможен механизъм е насищането на транспортните системи на мястото на абсорбция или на хепатобилиарния клирънс.

Педиатрична популация

Във фармакокинетично проучване на алискирен, прилаган за лечение при 39 педиатрични пациенти с хипертония, на възраст от 6 до 17 години), прилаган в дневна доза от 2 mg/kg или 6 mg/kg, под формата на гранули (3,125 mg/таблетка), фармакокинетичните параметри са подобни на тези при възрастни. Резултатите от проучването не предполагат възрастта, телесното тегло или пола да оказват някакво значимо влияние върху системната експозиция на алискирен (вж. точка 4.2).

Резултатите от *in vitro* проучване на MDR1 в различни тъкани при хора показват зависима от възрастта и тъканта зрялост на MDR1 (P-gp) транспортерната система. Наблюдават се големи вътревидови разлики в нивата на експресия на mPHK (до 600 пъти). Експресията на чернодробната MDR1 mPHK е статистически значително по-ниска в пробите от фетуси, новородени и кърмачета на възраст до 23 месеца.

Възрастта, в която транспортерната система съзрява, не може да бъде определена. Съществува възможност за свръхекспозиция на алискирен при деца с незряла MDR1 (P-gp) система (вж. “Транспортери” по-горе и точки 4.2, 4.4 и 5.3).

Амлодипин

Абсорбция

След перорално приложение на терапевтична доза амлодипин, пикови плазмени концентрации се достигат за 6-12 часа. Абсолютната бионаличност се очаква да е между 64% и 80%. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращото лекарство се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация и елиминиране

Амлодипин се метаболизира основно (приблизително 90%) в черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от основното вещество и 60% от метаболитите се екскретират с урината.

Елиминирането на амлодипин от плазмата е двуфазово с терминален елиминационен полуживот приблизително 30 до 50 часа. Стационарните плазмени нива се достигат след продължителен прием за 7-8 дни.

Линейност

Амлодипин има линейна фармакокинетика в интервала между терапевтичните дози от 5 mg и 10 mg.

Алискирен/амлодипин

След перорално приложение на Rasilamlo медианата на времето за достигане на пикова плазмена концентрация е в рамките на 3 часа за алискирен и 8 часа за амлодипин. Скоростта и степента на абсорбция на Rasilamlo на гладно са подобни на тези на алискирен и амлодипин, прилагани като монотерапии. Не са провеждани проучвания за биеквивалентност при прием на Rasilamlo с лека храна.

Резултатите от проучванията за влиянието на храната, при които са използвани стандартно ястие с високо съдържание на мазнини и таблетка фиксирана комбинация от 300 mg/10 mg, показват, че храната намалява скоростта и степента на абсорбция на алискирен във фиксираната комбинация в степен, подобна на тази при прилагане на алискирен като монотерапия. Както и при монотерапията, храната не повлиява фармакокинетиката на амлодипин във фиксираната комбинация.

Особености при пациенти

Алискирен

Алискирен е ефективно, еднократно дневно, антихипертензивно лечение при възрастни пациенти независимо от пола, възрастта, индекса на телесна маса и етническата принадлежност.

AUC е 50% по-висока при пациенти в старческа възраст (>65 години), отколкото при млади индивиди. Полът, теглото и етническият произход нямат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на алискирен.

Фармакокинетиката на алискирен е оценена при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност. Относителните AUC и C_{max} на алискирен при лица с бъбречно увреждане са в интервала от 0,8 до 2 пъти над нивата при здрави лица, след прием на еднократна доза и при стационарно състояние. Тези наблюдавани промени, обаче, не корелират с тежестта на бъбречното увреждане. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се изисква корекция на първоначалната доза на алискирен (вж. точки 4.2 и 4.4). Алискирен не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Фармакокинетиката на алискирен е оценена при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, на хемодиализа. Прилагането на еднократна доза от 300 mg алискирен е свързано с много малки промени във фармакокинетиката на алискирен (промяна в C_{max} до по-малко от 1,2 пъти; повишение в AUC до 1,6 пъти), в сравнение със здрави индивиди. Времето на провеждане на хемодиализата не повлиява значимо фармакокинетиката на алискирен при пациенти с КСБЗ. Следователно, ако се прецени, че се налага прилагането на алискирен при пациенти с КСБЗ на хемодиализа, няма основания за коригиране на дозата при тези пациенти. Все пак, не се препоръчва употребата на алискирен при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на алискирен не се повлиява в значима степен при пациенти с леко до тежко чернодробно заболяване. Следователно, при пациентите с леко до тежко чернодробно увреждане не се изисква корекция на първоначалната доза на алискирен.

Амлодипин

Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е подобно при пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти. Съществува тенденция при пациенти в старческа възраст клирънсът на амлодипин да е намален, което води до увеличение на AUC и до удължаване на елиминационния полуживот. В това проучване увеличението на AUC и удължаването на елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са били според очакванията за съответна възрастова група (вж. точка 4.4).

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 74 деца с хипертония на възраст от 1 до 17 години (34 пациенти на възраст от 6 до 12 години и 28 пациенти на възраст от 13 до 17 години), приемащи амлодипин в доза между 1,25 и 20 mg, веднъж или два пъти дневно. При децата на възраст от 6 до 12 години и юношите на възраст 13-17 години типичният орален клирънс (CL/F) е съответно 22,5 и 27,4 l/час при мъжете и съответно 16,4 и 21,3 l/час при жените. Наблюдава се голяма вариабилност в експозицията. Данните при деца на възраст под 6 години са ограничени.

Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречната функция.

Налични са много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин с последващо увеличаване на AUC с приблизително 40-60%. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Алискирен

Карциногенният потенциал е оценен в хода на 2-годишно проучване при плъхове и 6-месечно трансгенно проучване при мишки. Не е установен карциногенен потенциал. Съобщените един случай на аденом на колона и един случай на аденокарцином на цекума при плъхове в дози от 1 500 mg/kg/дневно не са статистически значими. Въпреки, че алискирен има известен иритационен потенциал, границите на безопасност при хора при доза от 300 mg, установени в хода на проучване при здрави доброволци, се приемат за подходящи при 9-11 пъти нивата, въз основа на концентрациите във фецеса или 6 пъти въз основа на концентрациите в лигавицата в сравнение с 250 mg/kg/дневно при проучването за канцерогенност при плъхове.

Алискирен няма никакъв мутагенен потенциал при *in vitro* и *in vivo* проучвания за мутагенност. Тестовите включват *in vitro* тестове с бактериални клетки и клетки от бозайник, и *in vivo* изследвания при плъхове.

Проучванията за репродуктивна токсичност с алискирен не показват никакви данни за ембрио-фетална токсичност или тератогенност в дози до 600 mg/kg/дневно при плъхове и 100 mg/kg/дневно при зайци. Фертилитетът, пренаталното развитие и постнаталното развитие не са засегнати при плъхове в дози до 250 mg/kg/дневно. Дозите при плъхове и зайци осигуряват системна експозиция съответно 1 до 4 и 5 пъти по-висока от максималната препоръчвана доза при хора (300 mg).

Фармакологичните проучвания за безопасност не показват нежелани ефекти върху функциите на централната нервна система, дихателната или сърдечно-съдовата система. Находките при проучвания за токсичност при многократно приложение при животни потвърждават известния потенциал за локално дразнене или очакваните фармакологични ефекти на алискирен.

Ювенилни проучвания при животни

Проведено е проучване за токсичност при многократно прилагане при млади плъхове на възраст 8 дни, в продължение на 4 седмици, на алискирен, приложен в доза 30, 100 или 300 mg/kg/ден. Висока внезапна смъртност (в рамките на часове) и тежка заболяемост се наблюдават при приложение на 100 и 300 mg/kg/ден (превишаващи 2,3 и 6,8 пъти максималната препоръчителна доза при хора, изчислена на базата на mg/m^2 , имайки предвид 60 kg възрастен пациент) без да се установи причината за смъртта и възникващи без продромални признаци и симптоми. Отношението между леталната доза 100 mg/kg/ден и дозата при която не се наблюдават нежелани реакции (NOAEL) от 30 mg/kg/ден е неочаквано ниско.

Друго проучване за токсичност при многократно прилагане е проведено при млади плъхове на възраст 14 дни в продължение на 8 седмици, на алискирен, приложен в доза 30, 100 или 300 mg/kg/ден. Забавена смъртност се наблюдава при приложение на 300 mg/kg/ден (превишаваща 8,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора, изчислена на базата на mg/m^2 , имайки предвид 60 kg възрастен пациент) без да се установи причина за смъртта.

При оцелелите млади плъхове не се наблюдава повлияване на поведението и репродуктивната способност.

Плазмената експозиция на алискирен (AUC) при плъхове на възраст 8 дни е приблизително 4 пъти по-висока, отколкото при плъхове на възраст 14 дни при доза 100 mg/kg/ден. Плазмената експозиция на алискирен при плъховете на възраст 14 дни е между 85- и 387-пъти по-висока, отколкото при възрастни плъхове на възраст 64 дни.

Прведено е проучване при еднократно приложение при млади плъхове на възраст 14, 21, 24, 28, 31 или 36 дни. Не е наблюдавана смъртност или значима токсичност. Плазмената експозиция е приблизително 100 пъти по-висока при плъховете на възраст 14 дни и 3 пъти по-висока при плъховете на възраст 21 дни, отколкото при възрастните плъхове.

Проведено е механистично проучване за да се проучи връзката между възрастта, експозицията на алискирен и зрелостта на MDR1 и OATP2 експресията при плъхове. Резултатите показват, че свързаните с развитието промени в експозицията на алискирен корелират с онтогенезата на съзряването на транспортерите в йеюнума, черния дроб, бъбреците и мозъка.

Оценена е фармакокинетиката на алискирен при плъхове на възраст от 8 до 28 дни след интравенозно приложение на алискирен в доза 3 mg/kg. Клирънсът на алискирен се увеличава в зависимост от възрастта. Клирънсът при плъхове на възраст 8 или 14 дни е подобен, но на тази възраст клирънсът е само около 23% от клирънса при плъхове на възраст 21 дни и 16% от клирънса при плъхове на възраст 28 дни.

Тези проучвания показват, че прекомерната експозиция на алискирен (>400 пъти по-висока при плъховете на възраст 8 дни спрямо възрастните плъхове) и високата остра токсичност при младите плъхове се предизвиква от незрялост на MDR1 системата, което предполага, че при педиатрични пациенти с незряла MDR1 система съществува риск от свръхекспозиция на алискирен (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Амлодипин

Данните за безопасност на амлодипин са добре установени, както клинично, така и не-клинично.

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки – 64 дни и женски – 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза за хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни, с доза, сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени нива на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижена плътност на спермата и на броя зрели сперматиди и сертолиеви клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в храната в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки - подобна на, а при плъхове – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена на база mg/m²) е била близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват свързани с лекарството ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg

Rasilamlo

Предклиничните проучвания за безопасност показват, че комбинацията между алискирен и амлодипин се толерира добре при плъхове. Находките при 2- и 13-седмичните проучвания за перорална токсичност съответстват на тези при алискирен и амлодипин, при самостоятелно приложение на двете активни вещества. Не е наблюдавана нова токсичност или увеличаване на тежестта на токсичността, свързана с прилагането на някоя от съставките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Кросповидон

Повидон

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Покритие

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Талк

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

PVC/PCTFE – Alu блистери:
18 месеца

PA/Alu/PVC – Alu блистери:
18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu календарни блистери:
Единична опаковка, съдържаща 14, 28, 56, 98 таблетки
Групова опаковка, съдържаща 280 таблетки (20 опаковки по 14)

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu блистери:
Единична опаковка, съдържаща 30, 90 таблетки
Еднодозова опаковка (перфориран еднодозов блистер) съдържащ 56x1 таблетка
Групова опаковка на еднодозовата опаковка (перфориран еднодозов блистер) съдържащ 98x1 таблетка (2 опаковки по 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu календарни блистери:
Единична опаковка, съдържаща 14, 28, 56 таблетки
Групова опаковка, съдържаща 98 таблетки (2 опаковки по 49) и 280 таблетки (20 опаковки по 14)

Не всички видове опаковки и концентрации могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/686/001-014

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 април 2011

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 150 mg/10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (aliskiren) (като хемифумарат) и 10 mg амлодипин (amlodipine) (като безилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Жълта, изпъкнала, овална таблетка със скосени ръбове и релефно вдлъбнато означение “T7” от едната страна и “NVR” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rasilamlo е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол върху артериалното налягане при самостоятелно прилагане на алискирен или амлодипин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната доза Rasilamlo е една таблетка дневно.

Антихипертензивният ефект се проявява в рамките на 1 седмица и става почти максимален на 4-тата седмица. Ако не се постигне контрол върху артериалното налягане след 4 до 6 седмици лечение, дозата може да се титрира възходящо до максимална доза от 300 mg алискирен/10 mg амлодипин. Дозата трябва да се индивидуализира и адаптира в зависимост от клиничното повлияване на пациентите.

Rasilamlo може да се прилага с други антихипертензивни лекарствени продукти, с изключение на комбинация с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) или ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ), при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Дозировка при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с алискирен или амлодипин, прилагани като монотерапия

Rasilamlo 150 mg/10 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол върху артериалното налягане при самостоятелно приложение на амлодипин 10 mg или с Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Пациентите, при които се наблюдават дозолимитиращи нежелани реакции към някоя от двете съставки, могат да преминат на Rasilamlo, съдържащ по-ниска доза от съответната съставка за постигане на подобно понижение на артериалното налягане.

Препоръчва се индивидуално титриране по отношение на всяка една от двете съставки преди преминаване към фиксираната комбинация. Когато е подходящо от клинична гледна точка и като се имат предвид споменатите по-горе дозировки, може да се премине директно от монотерапия към фиксирана комбинация.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на първоначалната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (GFR съответно 89-60 ml/min/1,73 m² и 59-30 ml/min/1,73 m², вж. точки 4.4 и 5.2). Rasilamlo не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Чернодробно увреждане

Препоръки за дозиране на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не са установени. Фармакокинетиката на амлодипин не е проучвана при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на Rasilamlo при пациенти с чернодробно увреждане.

Хора в старческа възраст (над 65 години)

Опитът с Rasilamlo е ограничен, особено при пациенти на възраст 75 години и повече. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при такива пациенти. Препоръчителната начална доза на алискирен при пациенти в старческа възраст е 150 mg. При повечето пациенти в старческа възраст не се наблюдава клинично значимо допълнително понижение на артериалното налягане при увеличаване на дозата до 300 mg.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Rasilamlo при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Rasilamlo е противопоказан при деца от раждането до под 2 години и не трябва да се прилага при деца на възраст от 2 до под 6 години, от съображения за безопасност поради потенциална свръх експозиция на алискирен (вж. точки 4.3, 4.4, 5.2, и 5.3).

Начин на приложение

Перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели с малко вода. Rasilamlo трябва да се приема веднъж дневно с лека храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Едновременният прием с плодови сокове и/или напитки, съдържащи растителни екстракти (включително билкови чайове) трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към други дихидропиридинови производни.
- Анамнеза за ангиоедем при прием на алискирен.
- Вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).
- Едновременната употреба на алискирен с циклоспорин и итраконазол, два много мощни инхибитори на Р-гликопротеин (Р-gp), и на други мощни инхибитори на Р-gp (напр. хинидин) е противопоказана (вж. точка 4.5).
- Едновременната употреба на Rasilamlo с АСЕ инхибитор или АРБ е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).

- Обструкция на изхода на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.
- Деца от раждането до под 2 години (вж. точки 4.2 и 5.3).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

При поява на тежка и продължителна диария лечението с Rasilamlo трябва да се спре (вж. точка 4.8).

Подобно на други антихипертензивни лекарствени продукти прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемична болест на сърцето може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Хипотония, синкоп, инсулт, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) са съобщени при предразположени индивиди, особено ако се комбинират лекарствени продукти, които повлияват тази система (вж. точка 5.1). Поради това не се препоръчва двойното блокиране на РААС чрез комбиниране на алискирен с АСЕ инхибитор или АРБ. Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

Сърдечна недостатъчност

Калциевите антагонисти, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от появата на бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртността.

Няма налични данни относно сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост при прилагане на алискирен при пациенти със сърдечна недостатъчност (вж. точка 5.1).

Aliskiren трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с фуросемид или тораземид (вж. точка 4.5).

Риск от симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония може да възникне след започване на лечението с Rasilamlo, при следните случаи:

- Пациенти с изразен обемен дефицит или пациенти с изразен солеви дефицит (напр. такива приемащи високи дози диуретици) или
- Едновременна употреба на алискирен с други средства, повлияващи РААС.

Обемният или солевият дефицит трябва да се коригират преди прилагането на Rasilamlo, или лечението трябва да започне под непосредствено лекарско наблюдение. При лечение с Rasilamlo на пациентите с неусложнена хипертония, в хода на краткосрочни контролирани изпитвания, е наблюдавана ниска честота на хипотония (0,2%).

Бъбречно увреждане

Алискирен не е изследван в клинични проучвания при пациенти с хипертония и тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ или $1,70 \text{ mg/dl}$ за жени и $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ или $2,00 \text{ mg/dl}$ за мъже и/или изчислена $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), анамнеза за диализа, нефротичен синдром или реновасална хипертония. Rasilamlo не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система е необходимо повишено внимание при прилагане на Rasilamlo в присъствието на предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност фактори, като например хиповолемия (напр. поради кръвозагуба, тежка или продължителна диария, продължително повръщане и др.), сърдечно заболяване, чернодробно заболяване, захарен диабет или бъбречно заболяване. По време на пост-маркетинговия опит се съобщава за случаи на остра бъбречна недостатъчност, обратима при преустановяване на лечението, при рискови пациенти, получаващи алискирен. При поява на някакви признаци на бъбречна недостатъчност, приемът на алискирен трябва незабавно да се преустанови.

При постмаркетинговия опит с алискирен е наблюдавано повишаване на серумния калий, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително нивата на серумните електролити.

Чернодробно увреждане

Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране. Необходимо е повишено внимание при прилагане на Rasilamlo при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Подобно на останалите вазодилататори, при пациентите страдащи от аортна или митрална стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия, е показано особено повишено внимание.

Стеноза на бъбречната артерия

Няма налични контролирани клинични данни за употребата на Rasilamlo при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия, или със стеноза на артерия на единствен бъбрек. Въпреки това, както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, налице е повишен риск от бъбречна недостатъчност, включително остра бъбречна недостатъчност, при лечение на пациенти със стеноза на бъбречната артерия с алискирен. Поради тази причина, при такива пациенти е необходимо повишено внимание. При възникване на бъбречна недостатъчност, лечението трябва да се преустанови.

Анафилактични реакции и ангиоедем

При постмаркетинговия опит са наблюдавани анафилактични реакции по време на лечението с алискирен (вж. точка 4.8). Както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, при пациентите, лекувани с алискирен се съобщава за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика).

При част от тези пациенти съществува анамнеза за развитие на ангиоедем или на симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем, дължащи се в част от случаите на употребата на други лекарства, способни да предизвикат появата на ангиоедем, включително инхибитори на РААС (инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин рецепторни блокери) (вж. точка 4.8).

При постмаркетинговия опит се съобщава за случаи на ангиоедем или ангиоедем-подобни реакции при едновременно прилагане на алискирен с ACE инхибитори или АРБ (вж. точка 4.8).

Необходимо е специално внимание при пациенти с предиспозиция към хиперсензитивност.

Пациентите с анамнеза за ангиоедем могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем по време на лечението с алискирен (вж. точки 4.3 и 4.8). Необходимо е повишено внимание при предписването на алискирен на пациенти с анамнеза за ангиоедем и такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението (вж. точка 4.8) и особено при започване на лечението.

При развитие на анафилактични реакции или ангиоедем е необходимо незабавно преустановяване на приема на Rasilamlo, провеждане на подходяща терапия и проследяване до пълно и трайно отзвучаване на възникналите признаци и симптоми. Пациентите трябва да бъдат информирани, че трябва да съобщават на лекарите за появата на всякакви признаци, предполагащи наличие на алергична реакция, по-специално затруднения в дишането или преглъщането, оток в областта на лицето, крайниците, очите, устните или езика. При засягане на езика, глотиса и ларинкса трябва да се приложи адреналин. В допълнение, необходимо е да се вземат мерки за поддържане на свободни дихателни пътища.

Педиатрична популация

Алискирен е субстрат на *P-глицопротеин* (P-gr) и поради тази причина е възможна свръхекспозиция при деца с незряла P-gr лекарствена транспортерна система. Възрастта, в която транспортерната система съзрява не може да бъде определена (вж. точки 5.2 и 5.3). Следователно, Rasilamlo е противопоказан при деца от раждането до под 2 години и не трябва да се прилага при деца на възраст от 2 до под 6 години.

Данните свързани с безопасността от фармакокинетично проучване на алискирен, приложен като лечение при 39 деца с хипертония, на възраст от 6 до под 18 години са ограничени (вж. точки 4.8 и 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Информация за взаимодействия на Rasilamlo

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на Rasilamlo с други лекарствени продукти. Поради тази причина в този раздел са представени известните взаимодействия с други лекарствени продукти на отделните активни вещества.

При здрави доброволци едновременното прилагане на алискирен и амлодипин не води до значими промени в стационарно състояние по отношение на фармакокинетичната експозиция (AUC) и максималната концентрация (C_{max}) на нито една от двете съставки.

Информация относно взаимодействията на алискирен

Противопоказан (вж. точка 4.3)

- *Мощни инхибитори на P-gr*

Проучване за лекарствени взаимодействия с единична доза при здрави доброволци е показало, че циклоспорин (200 и 600 mg) повишава C_{max} на алискирен 75 mg приблизително 2,5 пъти и AUC приблизително 5 пъти. Повишението може да е по-високо при по-високи дози алискирен. При здрави доброволци итраконазол (100 mg) повишава AUC и C_{max} на алискирен (150 mg) съответно 6,5 и 5,8 пъти. Поради тази причина едновременната употреба на алискирен и мощни инхибитори на P-gr е противопоказана (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва (вж. точка 4.2)

- *Плодови сокове и напитки, съдържащи растителни екстракти*

Прилагането на плодов сок с алискирен води до понижаване на AUC и C_{max} на алискирен. Едновременното прилагане на сок от грейпфрут с алискирен 150 mg води до 61% понижение на AUC на алискирен, а едновременното прилагане с алискирен 300 mg води до 38% понижение на AUC на алискирен. Едновременното прилагане на портокалов или ябълков сок с алискирен 150 mg води съответно до намаляване с 62% на AUC на алискирен или до намаляване с 63% на AUC на алискирен. Това намаляване вероятно се дължи на инхибиране от съставките на плодвия сок на усвояването на алискирен, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид, в гастроинтестиналния тракт. Следователно, поради опасността от неуспех на лечението, Rasilamlo не трябва да се приема едновременно с плодов сок. Влиянието на напитки, съдържащи растителни екстракти, (включително билкови чайове) върху абсорбцията на алискирен, не е изследвано. Независимо от това, в плодовете, зеленчуците и много други растителни продукти, са широко застъпени съединения, потенциално инхибиращи усвояването на алискирена, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид. Поради тази причина напитките, съдържащи растителни екстракти, включително плодови чайове не трябва да се приемат заедно с Rasilamlo.

Двойно блокиране на РААС с алискирен, АРБ или АСЕ инхибитори

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, АРБ или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, инсулт, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение

- *Взаимодействия с P-gr*

При предклинични проучвания е установено, че MDR1/Mdr1a/b (P-gr) е главната ефлуксна система, включена в чревната абсорбцията и жлъчната екскреция на алискирен (вж. точка 5.2). В клинично проучване, рифампицин, който е индуктор на P-gr, намалява бионаличността на алискирен с около 50%. Други индуктори на P-gr (жълт кантарион) също могат да понижат бионаличността на алискирен. Въпреки че това не е изследвано за алискирен, се знае, че P-gr регулира тъканното усвояване на редица субстрати и инхибиторите на P-gr могат да повишат съотношението тъканна към плазмена концентрация. Поради тази причина инхибиторите на P-gr могат да доведат до повишаване на тъканните нива в по-голяма степен отколкото на плазмените нива. Потенциалът за лекарствени взаимодействия на P-gr мястото по всяка вероятност ще зависи от степента на инхибиране на този транспортер.

- *Умерени инхибитори на P-gr*

Едновременното прилагане на кетоконазол (200 mg) или верапамил (240 mg) с алискирен (300 mg) води до увеличаване, съответно със 76% или 97% на AUC на алискирен. Очаква се промяната в плазмените нива на алискирен в присъствието на кетоконазол или верапамил да бъде в диапазона, който би се постигнал, ако дозата на алискирен се удвои; в контролирани клинични проучвания е установено, че дози на алискирен до 600 mg или два пъти най-високата препоръчителна терапевтична доза, се понасят добре. Предклиничните проучвания показват, че едновременното прилагане на алискирен и кетоконазол увеличава стомашно-чревната абсорбция и намалява жлъчната екскреция на алискирен. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен едновременно с кетоконазол, верапамил или други умерени инхибитори на P-gr (кларитромицин, телитромицин, еритромицин, амиодарон).

- *Лекарствени продукти, повлияващи нивото на серумния калий*

Едновременното приложение с други лекарства, повлияващи РААС, НСПВС или средства, повишаващи нивата на серумния калий (напр. калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий. Препоръчва се повишено внимание, ако едновременното приложение със средства, повлияващи нивата на серумния калий, се счита за необходимо.

- *Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)*

Както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, НСПВС могат да понижат антихипертензивния ефект на алискирен. При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст) прилагането на алискирен едновременно с НСПВС може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително е възможно възникване на остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Поради тази причина при комбиниране на алискирен с НСПВС е необходимо повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст.

- *Фуросемид и тораземид*

Едновременното перорално приложение на алискирен и фуросемид не повлиява фармакокинетиката на алискирен, но понижава експозицията на фуросемид с 20-30% (ефектът на алискирен върху фуросемид, приложен интрамускулно или интравенозно, не е проучен). При многократно прилагане на фуросемид (60 mg/ден), едновременното приложение с алискирен (300 mg/ден), при пациенти със сърдечна недостатъчност, води до намаляване на екскрецията на натрий в урината и количеството на отделената урина, през първите 4 часа, съответно с 31% и 24%, спрямо прилагането на фуросемид самостоятелно. Средното тегло на пациентите, лекувани едновременно с фуросемид и 300 mg алискирен (84,6 kg) е по-високо от теглото на пациентите, лекувани само с фуросемид (83,4 kg). При прилагането на алискирен 150 mg/ден се наблюдават по-малки промени във фармакокинетиката и ефикасността на фуросемид.

Наличните клинични данни не налагат използването на по-високи дози тораземид при едновременно приложение с алискирен. Известно е, че бъбречната екскреция на тораземид се медира от транспортери на органични аниони (OATs). Алискирен се екскретира в много малка степен чрез бъбреците и само 0,6% от дозата на алискирен може да бъде открита в урината след перорално приложение (вж. точка 5.2). Независимо от това, тъй като алискирен е субстрат за транспортиращите органични аниони полипептиди 1 A2 (OATP1A2) (вж. взаимодействия с инхибитори на транспортиращите органични аниони полипептиди (OATP)), е възможно алискирен да намали плазмената експозиция на тораземид, като повлияе процеса на абсорбция.

По тази причина при пациенти, лекувани едновременно с алискирен и перорален фуросемид или тораземид, се препоръчва проследяване на ефекта на фуросемид или тораземид, при започване и коригиране на лечението с фуросемид, тораземид или алискирен, за да се избегнат промени в обема на екстрацелуларната течност и възможни ситуации на обемно натоварване (вж. точка 4.4).

- *Варфарин*

Ефектите на алискирен върху фармакокинетиката на варфарин не са оценявани.

- *Взаимодействия с храна*

Храните (с ниско или високо съдържание на мазнини) значително понижават абсорбцията на алискирен (вж. точка 4.2). Наличните клинични данни не предполагат наличие на адитивен ефект на различните видове храни и/или напитки. Все пак, потенциалът за намаляване на бионаличността на алискирен поради този адитивен ефект не е проучен и поради тази причина не може да се изключи. Едновременното прилагане на алискирен с плодов сок или напитки, съдържащи растителни екстракти, включително плодови чайове, трябва да се избягва.

Липса на взаимодействия

- Веществата, които са изпитвани в клинични фармакокинетични проучвания на алискирен включват аценокумарол, атенолол, целекоксиб, пиоглитазон, алопуринол, изозорбит-5-мононитрат и хидрохлортиазид. Не са установени взаимодействия.
- Едновременното приложение на алискирен и метформин ($\downarrow 28\%$), амлодипин ($\uparrow 29\%$) или циметидин ($\uparrow 19\%$) води до промяна между 20% и 30% в $C_{\max}$ и AUC на алискирен. При прилагане с аторвастатин, AUC и $C_{\max}$ на алискирен в стационарно състояние се повишават с 50%. Едновременното приложение на алискирен няма значимо влияние върху фармакокинетиката на аторвастатин, метформин и амлодипин. В резултат на това не е необходима корекция на дозата на алискирен или на тези лекарствени продукти при едновременно приложение.
- Бионаличността на дигоксин и верапамил може слабо да се понижи от алискирен.

- *Взаимодействия с CYP450*

Алискирен не инхибира CYP450 изоензимите (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A). Алискирен не индуцира CYP3A4. Поради тази причина не се очаква алискирен да повлияе системната експозиция на вещества, които инхибират, индуцират или се метаболизират от тези ензими. Алискирен се метаболизира в минимална степен от цитохром P450 ензимите, следователно не се очакват взаимодействия вследствие инхибиране или индукция на CYP450 изоензимите. Инхибиторите на CYP3A4 обаче често повлияват и P-гр. Поради тази причина може да се очаква увеличена експозиция на алискирен при едновременно прилагане с CYP3A4 инхибитори, които инхибират и P-гр (вж. другите препратки за P-гр в точка 4.5).

- *P-гр субстрати или слаби инхибитори*

Не са наблюдавани значими взаимодействия с атенолол, дигоксин, амлодипин или циметидин. При прилагане с аторвастатин (80 mg), AUC и $C_{\max}$ на алискирен (300 mg) в стационарно състояние се увеличават с 50%. При опитни животни е доказано, че P-гр е основен фактор, определящ бионаличността на алискирен. Поради тази причина, индуктори на P-гр (жълт кантарион, рифампицин) биха могли да понижат бионаличността на алискирен.

- *Инхибитори на транспортиращи органични аниони полипептиди (OATP)*

Предклиничните проучвания показват, че алискирен може да бъде субстрат на транспортиращи органични аниони полипептиди. Поради тази причина съществува потенциална възможност за взаимодействия между инхибитори на OATP и алискирен, при едновременно приложение (вж. „Взаимодействие с плодов сок“).

Информация относно взаимодействията на амлодипин

Повлияване на амлодипин от други лекарствени продукти

Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение

- *СУР3А4 инхибитори*

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени СУР3А4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.

- *СУР3А4 индуктори*

Няма налични данни относно ефекта на СУР3А4 индукторите върху амлодипин.

Едновременната употреба на СУР3А4 индуктори (напр. рифампицин, *Hypericum perforatum*) може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва внимателно едновременно с СУР3А4 индуктори.

- *Сок от грейпфрут*

Не се препоръчва едновременната употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

- *Дантролен (инфузия)*

При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.

Влияние на амлодипин върху други лекарствени продукти

- Ефектът на понижаване на артериалното налягане на амлодипин се добавя към понижавашите артериалното налягане ефекти на другите антихипертензивни лекарствени продукти.

- Многократното приложение на амлодипин 10 mg едновременно със симвастатин 80 mg повишава със 77% експозицията на симвастатин спрямо самостоятелното приложение на симвастатин. Препоръчва се намаляване на дозата на симвастатин до 20 mg дневно при пациентите на лечение с амлодипин.

Липса на взаимодействия

- В клиничните проучвания за лекарствени взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Медицинските специалисти, предписващи Rasilamlo, трябва да информират жените с детероден потенциал относно потенциалните рискове по време на бременността. При планиране на бременност трябва предварително да се премине към алтернативно, по-подходящо антихипертензивно лечение, тъй като Rasilamlo не трябва да се прилага при жени, които планират да забременеят.

Бременност

Няма данни за употребата на алискирен при бременни жени. Алискирен не е тератогенен при плъхове и зайци (вж. точка 5.3). Други вещества, които директно въздействат на РААС са свързани със сериозни фетални малформации и неонатална смърт. Като всяко лекарство, което директно взаимодейства с РААС, алискирен не трябва да се използва по време на първия триместър на бременността или при жени, които планират да забременеят и е противопоказан по време на втория и третия триместър (вж. точка 4.3).

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена.

Репродуктивните проучвания при плъхове не показват наличие на токсичност, с изключение на по-късната дата на раждане и удължаване на акта на раждане при дози, превишаващи 50 пъти максималната препоръчителна доза при хора (вж. точка 5.3). Употребата по време на бременност се препоръчва единствено когато няма по-безопасно алтернативно лечение или когато заболяването само по себе си крие по-висок риск за майката и плода.

Rasilamlo не трябва да се прилага през първия триместър на бременността. Rasilamlo е противопоказан през втория и третия триместър (вж. точка 4.3).

При установяване на бременност по време на лечението, приемът на Rasilamlo трябва да се преустанови незабавно.

Кърмене

Не е известно дали алискирен и/или амлодипин се екскретират в кърмата. Алискирен се секретира в млякото на лактиращи плъхове.

Поради наличието на незадоволителна/ограничена информация относно екскрецията на алискирен и амлодипин в кърмата при хора или млякото при животни, не може да се изключи съществуването на риск за новородените/кърмачетата. Поради тази причина употребата на Rasilamlo при жени, които кърмят не е препоръчителна.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се прилага терапията с Rasilamlo, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват клинични данни относно фертилитета при употребата на Rasilamlo.

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките (вж. точка 5.3). Фертилитетът при плъхове не е бил повлиян при прилагане на алискирен в дози до 250 mg/kg/ден (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че по време на приема на Rasilamlo понякога могат да се появят замаяност или умора.

Амлодипин може да повлиява в малка степен или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи амлодипин, страдат от замаяност, главоболие или гадене, е възможно способността им за реагиране да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на Rasilamlo, представен по-долу, се основава на клиничните проучвания, проведени с Rasilamlo, и познатия профил на безопасност на отделните съставки алискирен и амлодипин. Информацията относно профила на безопасност на Rasilamlo при пациенти на възраст 75 години и повече е ограничена.

Най-честите нежелани реакции на Rasilamlo са хипотония и периферни отоци. Нежеланите реакции съобщени по-рано при някоя от съставките на Rasilamlo (алискирен и амлодипин) и включени в списъка на нежелани реакции, под формата на таблици, могат да възникнат и при Rasilamlo.

Таблично представяне на нежеланите реакции:

Нежеланите реакции са изброени по честота, най-честите първи, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежеланите реакции, наблюдавани при прием на Rasilamlo или при монотерапия с една от двете му съставки, са включени по-долу. За нежелените реакции, наблюдавани при повече от една от съставките във фиксираната дозова комбинация, в таблицата по-долу е описана най-високата честота.

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки	Левкопения ^{am} , тромбоцитопения ^{am}
Нарушения на имунната система	
Редки	Анафилактични реакции ^a , реакции на свръхчувствителност ^a
Много редки	Алергични реакции ^{am}
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки	Хипергликемия ^{am}
Психични нарушения	
Нечести	Безсъние ^{am} , промени в настроението (включително тревожност) ^{am} , депресия ^{am}
Редки	Обърканост ^{am}
Нарушения на нервната система	
Чести	Сънливост ^{am} , главоболие (особено при започване на лечението) ^{am}
Нечести	Тремор ^{am} , дисгеузия ^{am} , синкоп ^{am} , хипоестезия ^{am} , парестезия ^{am}
Много редки	Хипертония ^{am} , периферна невропатия ^{am}
Нарушения на очите	
Нечести	Зрителни нарушения (включително диплопия) ^{am}
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Тинитус ^{am}
Снеизвестна честота	Вертиго ^a

Сърдечни нарушения	
Чести	Замаяност ^{a,am} , сърцебиене ^{a,am} , периферни отоци ^{c,a,am*}
Много редки	Миокарден инфаркт ^{am} , аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене) ^{am}
Съдови нарушения	
Чести	Почервявяване ^{am} , хипотония ^{c,a,am}
Много редки	Васкулит ^{am}
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Диспнея ^{a, am} , ринит ^{am} , кашлица ^{a,am}
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Диария ^a , коремна болка ^{am} , гадене ^{a,am}
Нечести	Повръщане ^{a,am} , диспепсия ^{am} , нарушена чревна перисталтика (включително диария и запек) ^{am} , сухота в устата ^{am}
Много редки	Панкреатит ^{am} , гастрит ^{am} , хипертрофия на венците ^{am}
Хепатобилиарни нарушения	
Много редки	Хепатит ^{a,am} , жълтеница ^{a,am} , повишение на чернодробните ензими (предимно в съчетание с холестаза) ^{am}
С неизвестна честота	Чернодробно заболяване ^{a,**} , чернодробна недостатъчност ^{a,***}
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително синдром на Stevens-Johnson ^a , токсична епидермална некролиза (ТЕН) ^a , реакции на устната лигавица ^a , обрив ^{a,am} , сърбеж ^{a,am} , уртикария ^{a,am} , алоpecia ^{am} , пурпура ^{am} , промяна в цвета на кожата ^{am} , хиперхидроза ^{am} , екзантем ^{am}
Редки	Ангиоедем ^a , еритем ^a
Много редки	Еритема мултиформе ^{am} , ексфолиативен дерматит ^{am} , синдром на Stevens-Johnson ^{am} , едем на Quincke ^{am} , фоточувствителност ^{am}
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия ^{a,am} , оток на глезените ^{am}
Нечести	Миалгия ^{am} , мускулни крампи ^{am} , болка в гърба ^{am}
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Остра бъбречна недостатъчност ^a , бъбречно увреждане ^a , микционни нарушения ^{am} , никтурия ^{am} , повишена честота на уриниране ^{am}
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	Импотентност ^{am} , гинекомастия ^{am}

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Умора ^{am}
Нечести	Болка в гърдите ^{am} , астения ^{am} , болка ^{am} , отпадналост ^{am}
Изследвания	
Чести	Хиперкалиемия ^a
Нечести	Повишаване на чернодробните ензими ^a , повишаване на теглото ^{am} , понижаване на теглото ^{am}
Редки	Понижаване на хемоглобина ^a , понижаване на хематокрита ^a , повишаване на креатинина в кръвта ^a
С неизвестна честота	Хипонатриемия ^a

^c Нежелана реакция, наблюдавана при Rasilamlo;

^a Нежелана реакция, наблюдавана при монотерапия с алискирен;

^{am} Нежелана реакция, наблюдавана при монотерапия с амлодипин;

* Периферните отоци са познати, дозозависима нежелана реакция на амлодипин, за която се съобщава също така и при постмаркетинговия опит с алискирен. Най-често съобщаваната нежелана реакция на Rasilamlo по време на клиничните изпитвания е била периферни отоци, възниквала е с честота по-ниска или равна на тази при съответната доза амлодипин, но по-висока от тази при съответната доза алискирен.

** Изолирани случаи на чернодробни нарушения, с клинични симптоми и лабораторни данни за по-изразена чернодробна дисфункция.

*** Включително един случай на 'фулминантна чернодробна недостатъчност', съобщен по време на постмаркетинговия опит, при който не може да се изключи причинно-следствена връзката с приема на алискирен.

Допълнителна информация за отделните съставки

Нежелани реакции, наблюдавани при някои от отделните съставки могат да възникнат и при Rasilamlo, въпреки че не са наблюдавани по време на клиничните изпитвания.

Алискирен

Описание на избрани нежелани реакции:

По време на лечението с алискирен са наблюдавани реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и ангиоедем.

В хода на контролираните клинични проучвания, ангиоедем и реакции на свръхчувствителност възникват рядко при терапия с алискирен, с честота, сравнима с тази при лечение с плацебо или със сравнителните лекарствени продукти.

При постмаркетинговия опит също се съобщава за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличие на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика). Част от засегнатите пациенти имат анамнеза за ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличие на ангиоедем, които в част от случаите са били свързани с прилагането на лекарствени продукти, за които е известно, че водят до развитие на ангиоедем, включително инхибитори на РААС (АСЕ инхибитори или АРБ).

При постмаркетинговия опит се съобщава за случаи на ангиоедем или ангиоедем-подобни реакции при едновременно прилагане на алискирен с АСЕ инхибитори или АРБ.

При постмаркетинговия опит също има съобщения за случаи на реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции (вж. точка 4.4).

При поява на някакви признаци, предполагащи развитието на реакция на свръхчувствителност/ангиоедем (по-специално затруднено дишане или преглъщане, обрив, сърбеж, уртикария или подуване на лицето, крайниците, очите, устните и/или езика, замаяност), пациентите трябва да преустановят терапията и да се свържат с лекар (вж. точка 4.4).

При постмаркетинговия опит се съобщава за артралгия. В някои случаи артралгията се проявява като част от реакция на свръхчувствителност.

По време на постмаркетинговия опит има съобщения за случаи на бъбречна дисфункция и остра бъбречна недостатъчност при рискови пациенти (вж. точка 4.4).

Изследвания

При контролирани клинични проучвания, клинично значимите промени в стандартните лабораторни показатели са нечесто свързани с приложението на алискирен. При клинични проучвания при пациенти с хипертония, алискирен няма клинично значими ефекти върху общия холестерол, липопротеините с висока плътност (HDL-C), триглицеридите на гладно, кръвната захар на гладно и пикочната киселина.

Хемоглобин и хематокрит: Наблюдавано е леко понижаване в стойностите на хемоглобина и хематокрита (средно понижаване съответно с 0,05 mmol/l и 0,16 обемни процента). Нито един пациент не прекратява лечението поради анемия. Този ефект се наблюдава и при други лекарствени продукти, действащи върху РААС, като ACE инхибитори и АРБ.

Серумен калий: Наблюдавано е повишаване на нивото на серумния калий при алискирен, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или НСПВС. В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително серумните електролити.

Педиатрична популация

Въз основа на ограниченото количество данни за безопасност, получени в хода на фармакокинетично проучване на алискирен, прилаган за лечение при 39 деца с хипертония на възраст 6-17 години, честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца се очаква да бъдат подобни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти с хипертония. Както и при останалите РААС блокери, главоболието е честа нежелана реакция при деца, лекувани с алискирен.

Амлодипин

Съобщавани са отделни случаи на екстрапирамиден синдром.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Симптоми

Липсва опит с предозиране Rasilamlo. Най-вероятната проява на предозиране с Rasilamlo би била хипотония, свързана с антихипертензивния ефект на алискирен и амлодипин.

Най-вероятната проява на предозиране с алискирен би била хипотония, свързана с антихипертензивния ефект на алискирен.

Наличните данни за амлодипин показват, че тежко предозиране би могло да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. При амлодипин се съобщава за случаи на изразена и потенциално пролонгирана системна хипотония, включително шок с фатален изход.

Лечение

При поява на симптоматична хипотония по време на лечението с Rasilamlo трябва да се започне поддържащо лечение.

Клинично значимата хипотония вследствие предозиране с амлодипин се нуждае от активно подпомагане на сърдечно-съдовата система, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и внимание за обема на циркулиращите течности и отделената урина.

Вазоконстрикторите могат да бъдат полезни за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, при липса на противопоказания за тяхната употреба. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

Стомашният лаваж също би бил полезен в някои случаи. Установено е, че при здрави доброволци прилагането на активен въглен в рамките на 2 часа след приема на амлодипин 10 mg намалява степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с протеините, е малко вероятно хемодиализата да бъде от полза.

При проучване при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване (КСБЗ), провеждащи хемодиализа, диализният клирънс на алискирен е нисък (<2% от пероралния клирънс). Следователно, диализата не е подходяща за лечение на предозиране на алискирен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, инхибитор на ренина, АТС код: C09XA53

Rasilamlo обединява две антихипертензивни средства с допълващ се механизъм за постигане на контрол върху артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: алискирен принадлежи към класа на директните ренинови инхибитори, а амлодипин принадлежи към класа на калциевите антагонисти.

Rasilamlo

Прилагането на комбинирано лечение с алискирен и амлодипин се основава на механизма на действие на двата лекарствени продукта върху различни, но допълващи се системи за регулиране на артериалното налягане. Калциевите антагонисти действат като предотвратяват навлизането на калций в гладкомускулните клетки в съдовата стена, като по този начин предотвратяват съкращаването на гладкомускулните клетки и вазоконстрикцията. Рениновите инхибитори потискат ензимната активност на ренина и по този начин блокират образуването на ангиотензин II, главната ефекторна молекула на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС). Ангиотензин II предизвиква вазоконстрикция и реабсорбция на натрий и вода. Така амлодипин директно инхибира вазоконстрикцията и намалява съдовата резистентност, докато алискирен, контролирайки производството на ангиотензин II, може също да инхибира вазоконстрикцията, но освен това измества водния и натриевия баланс към необходимите за нормотензивно състояние нива. Комбинираното действие на алискирен и амлодипин върху тези два основни фактора, регулиращи артериалното налягане (вазоконстрикцията и РААС-медираните хипертензивни ефекти), води до по-ефективен антихипертензивен ефект, отколкото наблюдавания при монотерапиите.

Rasilamlo е проучван в редица активно и плацебо контролирани изпитвания и дългосрочни изпитвания, включващи общо 5 570 пациенти с лека до умерена хипертония (диастолно артериално налягане между 90 mmHg и 109 mmHg).

При пациенти с хипертония, непостигнали контрол върху артериалното налягане при прилагане на отделните съставки като монотерапия, прилагането на Rasilamlo веднъж дневно осигурява дозозависимо, клинично значимо понижение както на систолното, така и на диастолното артериално налягане.

Когато се прилага при пациенти, непостигнали контрол върху артериалното налягане с алискирен или амлодипин, Rasilamlo след едноседмично лечение води до по-голямо понижение на артериалното налягане, отколкото монотерапиите с двете му съставки, а близък до максималния ефект се постига след четириседмично лечение.

В проучване при 820 рандомизирани пациенти, непостигнали задоволителен отговор при лечение с алискирен 300 mg, комбинацията алискирен/амлодипин 300 mg/10 mg води до средно понижение на систолното/диастолното артериално налягане от 18,0/13,1 mmHg, което е значително по-голямо от постигнатото с алискирен 300 mg, прилаган като монотерапия. Комбинацията в доза 300 mg/5 mg също показва статистически значимо по-голямо понижение на артериалното налягане, отколкото постигнатото с алискирен 300 mg, прилаган като монотерапия. В подпроучване при 584 пациенти, комбинацията алискирен/амлодипин води до допълнително понижение на систолното/диастолното артериално налягане със 7,9/4,8 mmHg и 11,7/7,7 mmHg съответно за 300/5 mg и 300/10 mg спрямо алискирен 300 mg (подпроучването включва пациенти без големи отклонения в стойностите на артериалното налягане, дефинирани като разлика в систолното артериално налягане (САН) ≥ 10 mmHg в началото или в края на проучването).

В проучване при 847 рандомизирани пациенти, непостигнали задоволителен отговор при лечение с амлодипин 10 mg, комбинацията алискирен/амлодипин 150 mg/10 mg и 300 mg/10 mg води до средно понижение на систолното/диастолното артериално налягане съответно с 11,0/9,0 mmHg и 14,4/11,0 mmHg, което е статистически значимо по-голямо от постигнатото с амлодипин 10 mg, прилаган като монотерапия. В подпроучване при 549 пациенти, комбинацията алискирен/амлодипин води до допълнително понижение на систолното/диастолното артериално налягане с 4,0/2,2 mmHg и 7,6/4,7 mmHg съответно за 150/10 mg и 300/10 mg спрямо амлодипин 10 mg (подпроучването включва пациенти без големи отклонения в стойностите на артериалното налягане, дефинирани като разлика в систолното артериално налягане (САН) ≥ 10 mmHg в началото или в края на проучването).

В проучване при 545 рандомизирани пациенти, непостигнали задоволителен отговор при лечение с амлодипин 5 mg, комбинацията алискирен 150 mg/амлодипин 5 mg постига по-голямо понижение на артериалното налягане, отколкото постигнатото при пациентите останали на амлодипин 5 mg.

В 8-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано факторално проучване с успоредни групи при 1 688 рандомизирани пациенти с лека до умерена хипертония лечението с Rasilamlo в дози от 150 mg/5 mg до 300 mg/10 mg води до дозозависимо, клинично значимо понижение на средното артериално налягане (сistolно/диастолно) в диапазона между 20,6/14,0 mmHg и 23,9/16,5 mmHg, съответно, спрямо постигнатото понижение от 15,4/10,2 mmHg за алискирен 300 mg, 21,0/13,8 mmHg за амлодипин 10 mg и 6,8/5,4 mmHg за плацебо в популация от пациенти със средно изходно артериално налягане 157,3/99,7 mmHg. Налице е статистическа значимост спрямо плацебо и алискирен при всички дози. Постигнатото с комбинацията понижение на артериалното налягане се задържа през целия 24-часов дозов интервал. В подпроучване при 1 069 пациенти Rasilamlo понижава средното артериално налягане (сistolно/диастолно) в диапазона между 20,6/13,6 mmHg и 24,2/17,3 mmHg (подпроучването включва пациенти без големи отклонения в стойностите на артериалното налягане, дефинирани като отклонение в систолното артериално налягане (САН) ≥ 10 mmHg в началото или в края на проучването).

Безопасността на Rasilamlo е оценена в хода на проучвания с продължителност до една година.

Влиянието на Rasilamlo върху общата и сърдечно-съдовата смъртност, както и върху сърдечно-съдовата заболяемост и увредата на прицелните органи все още е неизвестно.

Rasilamlo е прилаган при над 2 800 пациенти по време на клинични изпитвания, включително при 372 пациенти в продължение на година и повече. Лечението с Rasilamlo в дози до 300 mg/10 mg има като цяло честота на нежелани реакции подобна на тази отделните съставки, прилагани като монотерапия. Появата на нежелани събития не показва никаква връзка с пола, възрастта, индексът на телесна маса, расата или етническата принадлежност. Не са наблюдавани нови нежелани реакции, които да възникват при Rasilamlo освен вече познатите, свързани със съответните монотерапии. В едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 1 688 пациенти с лека или умерена хипертония, спиране на терапията поради появата на нежелано събитие се наблюдава при 1,7% от пациентите на лечение с Rasilamlo спрямо 1,5% от пациентите на лечение с плацебо.

Алискирен

Алискирен е перорално активен, непептиден, мощен и селективен директен инхибитор на човешкия ренин.

Чрез инхибиране на ензима ренин, алискирен инхибира РААС на мястото на активиране, като блокира преобразуването на ангиотензиноген до ангиотензин I и понижава нивата на ангиотензин I и ангиотензин II. Докато другите лекарствени продукти, които инхибират РААС (АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ)), предизвикват компенсаторно покачване на плазмената ренинова активност (ПРА), лечението с алискирен понижава плазмената ренинова активност (ПРА) при пациенти с хипертония с приблизително 50 до 80%. Подобно понижаване е установено при комбиниране на алискирен с други антихипертензивни лекарствени продукти. Клиничните последиствия от разликите в ефекта върху ПРА не са известни до момента.

Хипертония

При пациенти с хипертония, еднократното дневно приложение на алискирен в дози от 150 mg и 300 mg води до доза-зависимо понижаване, както на систолното, така и на диастолното артериално налягане, което се запазва през целия 24-часов дозов интервал (запазвайки благоприятния си ефект в ранните сутрешни часове) със средно съотношение на пиковата към най-ниската плазмена концентрация при диастолно повлияване до 98% за дозата от 300 mg. 85 до 90% от максималния ефект на понижаване на артериалното налягане се наблюдава след 2 седмици. Ефектът на понижаване на артериалното налягане се запазва по време на продължително лечение и не зависи от възрастта, пола, индекса на телесна маса и етническата принадлежност. Алискирен е изпитван при 1 864 пациенти на възраст 65 години или по-възрастни и при 426 пациенти на възраст 75 години или по-възрастни.

Проучванията при монотерапия с алискирен са показали ефекти на понижаване на артериалното налягане, сравними с тези при други класове антихипертензивни лекарствени продукти в това число АСЕ инхибитори и АРБ. В сравнение с диуретик (хидрохлортиазид – ХХТЗ), алискирен 300 mg понижава систолното/диастолното артериално налягане с 17,0/12,3 mmHg, в сравнение с 14,4/10,5 mmHg при ХХТЗ 25 mg, след 12-седмично лечение.

Има проучвания на комбинирана терапия с алискирен добавен към диуретика хидрохлортиазид и бета-блокера атенолол. Тези комбинации са толерирани добре. Алискирен индуцира адитивен ефект на понижаване на кръвното налягане, когато се добави към хидрохлортиазид.

Ефикасността и безопасността на алискирен-базирана терапия са сравнени с тези на рамиприл-базирана терапия в хода на 9-месечно неинфериорно проучване при 901 пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) с есенциална систолна хипертония. Алискирен 150 mg или 300 mg дневно и рамиприл 5 mg или 10 mg дневно са прилагани в продължение на 36 седмици с възможност за добавяне към терапията на хидрохлоротиазид (12,5 mg или 25 mg) на 12-та седмица и амлодипин (5 mg или 10 mg) на 22-ра седмица. По време на 12 седмичния период монотерапията с алискирен понижава систолното/диастолното артериално налягане с 14,0/5,1 mmHg спрямо постигнатото с рамиприл понижаване от 11,6/3,6 mmHg, съответстващо на това, че алискирен е не по-малко ефикасен от рамиприл при избраните дози и разликата при систолното и при диастолното налягане е статистически значима. Поносимостта е сравнима в двете терапевтични рамена, независимо че за кашлица се съобщава по-често при схемата с рамиприл, отколкото с алискирен (14,2% спрямо 4,4%), докато диарията е била по-честа при схемата с алискирен, отколкото с рамиприл (6,6% спрямо 5,0%).

В 8-седмично проучване при 754 пациенти с хипертония в старческа възраст (≥ 65 години) и много възрастни пациенти (30% ≥ 75 години), приложението на алискирен в дози от 75 mg, 150 mg и 300 mg показва статистически значимо намаляване на артериалното налягане (както на систолното, така и на диастолното налягане) спрямо плацебо. При увеличаване на дозата алискирен на 300 mg не се наблюдава допълнително понижаване на артериалното налягане спрямо дозата от 150 mg. И трите дози се понасят добре, както от пациентите в старческа възраст, така и от много възрастните пациенти.

При пациенти, лекувани при контролирани клинични проучвания няма доказателства за хипотония при приложение на първата доза, както и за ефект върху честотата на пулса. Прекомерна хипотония се наблюдава нечесто (0,1%) при пациенти с неусложнена хипертония, лекувани с алискирен като монотерапия. Хипотонията е нечеста ($< 1\%$) и по време на комбинираното лечение с други антихипертензивни лекарствени продукти. При спиране на лечението, артериалното налягане се възвръща постепенно до изходните стойности за период от няколко седмици, като няма доказателства за ребаунд ефект при артериалното налягане и ПРА.

В 36-седмично проучване при 820 пациенти с исхемична левокамерна дисфункция, не се наблюдават ползи по отношение на камерното ремоделиране, оценено чрез крайния систолен обем на лявата камера, при лечение с алискирен спрямо плацебо, добавено към фоновата терапия.

Общият брой на случаите на сърдечно-съдова смърт, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, повторен инфаркт, инсулт и внезапна смърт с опит за ресусцитация, са сходни в алискирен и плацебо групата. Въпреки това, при пациентите, получаващи алискирен има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция спрямо плацебо групата.

Алискирен е оценен за ползи по отношение на сърдечно-съдовата система и/или бъбреците, в двойно сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано изпитване при 8 606 пациенти със захарен диабет тип 2 и хронична бъбречна недостатъчност (доказана чрез протеинурия и/или $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), със или без сърдечно-съдово заболяване. При повечето пациенти, артериалното налягане е добре контролирано в изходната точка. Първичната крайна точка е съставена от сърдечно-съдови и бъбречни усложнения.

В това проучване, алискирен 300 mg е сравнен с плацебо, при добавяне към стандартната терапия, включваща или инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин рецепторен блокер. Проучването е прекратено преждевременно, тъй като при участниците не са наблюдавани ползи от прилагането на алискирен. Крайните резултати от проучването показват коефициент на риск за първична крайна точка от 1,097, в полза на плацебо (95,4% Доверителен интервал: 0,987, 1,218, 2-странин $p=0,0787$). Освен това, е наблюдавана повишена честота на нежелани събития при алискирен, спрямо плацебо (38,2% спрямо 30,3%). По-специално е наблюдавана повишена честота на бъбречна дисфункция (14,5% спрямо 12,4%), на хиперкалиемия (39,1% спрямо 29,0%), на събития свързани с хипотония (19,9% спрямо 16,3%) и на инсулт (3,4% спрямо 2,7%) като крайни точки. Повишената честота на инсулт е по-силно изразена при пациентите с бъбречна недостатъчност.

Aliskiren 150 mg (повишен до 300 mg, при добра поносимост), добавен към конвенционална терапия, е оценен в двойносляпо, плацебо контролирано рандомизационно проучване при 1 639 пациенти с понижена фракция на изтласкване, хоспитализирани поради епизод на остра сърдечна недостатъчност (клас III-IV по NYHA), които са хемодинамично стабилни на изходно ниво. Първичната крайна точка е смърт поради сърдечно-съдова причина или рехоспитализация поради сърдечна недостатъчност в рамките на 6 месеца; вторичните крайни точки са оценени в рамките на 12 месеца.

Проучването не показва полза за алискирен при добавянето му към стандартна терапия за остра сърдечна недостатъчност и показва повишен риск от сърдечно-съдови събития при пациенти със захарен диабет. Резултатите от проучването показват незначително влияние на алискирен, с коефициента на риск 0,92 (95% доверителен интервал: 0,76-1,12; $p=0,41$, алискирен спрямо плацебо). Съобщава се за различно влияние на лечението с алискирен върху общата смъртност в рамките на 12 месеца в зависимост от статуса на захарния диабет. В подгрупата пациенти със захарен диабет коефициентът на риск е 1,64 в полза на плацебо (95% доверителен интервал: 1,15-2,33), докато коефициентът на риск в подгрупата на пациентите без захарен диабет е 0,69 в полза на алискирен (95% доверителен интервал: 0,50-0,94); p -стойност за взаимодействие = 0,0003. Повишена честота на случаи на хиперкалиемия (20,9% спрямо 17,5%), бъбречно увреждане/бъбречна недостатъчност (16,6% спрямо 12,1%) и хипотония (17,1% спрямо 12,6%) е наблюдавана в групата на алискирен спрямо плацебо и честотата е по-висока при пациентите със захарен диабет.

До този момент не са известни ефекти на алискирен върху смъртността и сърдечно-съдовата заболеваемост.

Понастоящем няма налични данни относно ефикасността на алискирен при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Сърдечна електрофизиология

В хода на рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани и контролирани с активно вещество проучвания, чрез използване на стандартна и Холтер електрокардиография, не е установен ефект върху QT интервала.

Амлодипин

Амлодипин, който влиза в състава на Rasilamlo инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечните и съдовите гладки мускули. Антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовите гладки мускули, което води до намаляване на съдовото съпротивление и на артериалното налягане.

Експериментални данни показват, че амлодипин се свързва и с дихидропиридиновите и с недихидропиридиновите места за свързване.

Процесите на съкращение на сърдечния мускул и на съдовите гладки мускули са зависими от придвижването на извънклетъчните калциеви йони в клетките на мускулите през специфични йонни каналчета.

Приложението на терапевтична доза амлодипин при пациенти с хипертония се последва от вазодилатация, която води до намаляване на артериалното налягане в легнало и в изправено положение. При хронична употреба това понижаване на артериалното налягане не се съпътства от значими промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините.

Плазмените концентрации корелират с ефекта както при млади така и при пациенти в напреднала възраст.

При хипертоници с нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин водят до намаляване на бъбречното съдово съпротивление и увеличаване на гломерулната филтрация и ефективния бъбречен кръвоток, без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

Както и при другите блокери на калциевите канали, хемодинамичните измервания на сърдечната функция в покой и при натоварване (или ходене) при пациенти с нормална функция на камерите, лекувани с амлодипин, като цяло показват леко покачване на сърдечния индекс без значимо повлияване на dp/dt или на левокамерното и диастолното налягане или обем. В проучвания за хемодинамика, амлодипин не се свързва с негативен инотропен ефект, когато се прилага в границите на терапевтичните дози при здрави животни и хора, дори когато при хора се прилага едновременно с бета-блокери.

При здрави хора и животни амлодипин не променя синоатриалната нодална функция и атриовентрикуларното провеждане. В клинични проучвания, в които амлодипин е прилаган в комбинация с бета-блокери на пациенти с хипертония или стенокардия, не са наблюдавани нежелани ефекти спрямо параметрите на електрокардиограмата.

Амлодипин показва благоприятни клинични ефекти при пациенти с хронична стабилна стенокардия, вазоспастична стенокардия и ангиографски доказана коронарна болест на сърцето.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Калциевите антагонисти, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от поява на бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

Употреба при пациенти с хипертония

Рандомизирано двойнослепо проучване за заболяемост и смъртност ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) е проведено с цел сравняване на новите терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антагонист) или лизиноприл 10-40 mg/ден (АСЕ инхибитор) с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/ден като лечение от първа линия при пациенти с лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години и повече са били рандомизирани и проследени за средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включително предшестваш миокарден инфаркт или инсулт (>6 месеца преди включване в проучването) или доказано друго атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (над 51,5%), захарен диабет тип 2 (36,1%), липопротеини с висока плътност - холестерол <35 mg/dl или <0,906 mmol/l (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или електрокардиографски (20,9%), настоящи пушачи (21,9%).

Първичната крайна точка е била съставен показател от фатален коронарен инцидент или не-фатален миокарден инфаркт. Не са наблюдавани значими различия по отношение на първичната крайна точка между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: коефициент на риск 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. При вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната комбинирана сърдечно-съдова крайна точка) е била сигнификантно по-висока в групата на амлодипин, отколкото в групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Въпреки това, не се наблюдават значими различия по отношение на общата смъртност между групата на терапия с амлодипин и тази на терапия с хлорталидон RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rasilamlo във всички подгрупи на педиатричната популация при есенциална хипертония (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Алискирен

Абсорбция

След абсорбция при перорално приложение, пиковата плазмена концентрация на алискирен се достига след 1-3 часа. Абсолютната бионаличност на алискирен е приблизително 2-3%. Храни с високо съдържание на мазнини понижават C_{max} с до 85% и AUC с до 70%. В стационарно състояние храните с ниско съдържание на мазнини намаляват C_{max} със 76% и AUC_{0-12h} с 67% при пациенти с хипертония. Стационарна плазмена концентрация се достига в рамките на 5-7 дни след приложение веднъж дневно и стационарното ниво е приблизително 2 пъти по-високо отколкото при началната доза.

Транспортери

В предклинични проучвания е установено, че MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) е главната ефлуксна система, която участва в интестиналната абсорбция и билиарната екскреция на алискирен в предклиничните проучвания.

Разпределение

След интравенозно приложение, средният обем на разпределение при стационарно състояние е приблизително 135 литра, което показва, че алискирен се разпределя екстензивно в извънсъдовото пространство. Свързването на алискирен с плазмените протеини е умерено (47-51%) и независимо от концентрацията.

Биотрансформация и елиминиране

Средният полуживот е приблизително 40 часа (в интервала от 34 до 41 часа). Алискирен се екскретира основно като непроменено вещество във фецеса (възстановяването на радиоактивно маркирана перорална доза = 91%). Приблизително 1,4% от общата перорална доза се метаболизира. Ензимът, отговорен за този метаболизъм е CYP3A4. Приблизително 0,6% от дозата след перорално приложение се възстановява в урината. След интравенозно приложение, средният плазмен клирънс е приблизително 9 l/час.

Линейност

Експозицията на алискирен се увеличава незначително над пропорционалното на увеличението на дозата. След еднократно прилагане на доза в диапазон от 75 до 600 mg, двукратно увеличение на дозата води съответно до ~2,3 и 2,6-кратно увеличение на AUC и C_{max} . Механизмите, отговорни за отклонението от дозовата пропорционалност не са установени. Възможен механизъм е насищането на транспортните системи на мястото на абсорбция или на хепатобилиарния клирънс.

Педиатрична популация

Във фармакокинетично проучване на алискирен, прилаган за лечение при 39 педиатрични пациенти с хипертония, на възраст от 6 до 17 години, прилаган в дневна доза от 2 mg/kg или 6 mg/kg, под формата на гранули (3,125 mg/таблетка), фармакокинетичните параметри са подобни на тези при възрастни. Резултатите от проучването не предполагат възрастта, телесното тегло или пола да оказват някакво значимо влияние върху системната експозиция на алискирен (вж. точка 4.2).

Резултатите от *in vitro* проучване на MDR1 в различни тъкани при хора показват зависима от възрастта и тъканта зрялост на MDR1 (P-gp) транспортерната система. Наблюдават се големи вътревидови разлики в нивата на експресия на mPNC (до 600 пъти). Експресията на чернодробната MDR1 mPNC е статистически значително по-ниска в пробите от фетуси, новородени и кърмачета на възраст до 23 месеца.

Възрастта, в която транспортерната система съзрява, не може да бъде определена. Съществува възможност за свръхекспозиция на алискирен при деца с незряла MDR1 (P-gp) система (вж. “Транспортери” по-горе и точки 4.2, 4.4 и 5.3).

Амлодипин

Абсорбция

След перорално приложение на терапевтична доза амлодипин, пикови плазмени концентрации се достигат за 6-12 часа. Абсолютната бионаличност се очаква да е между 64% и 80%. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращото лекарство се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация и елиминиране

Амлодипин се метаболизира основно (приблизително 90%) в черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от основното вещество и 60% от метаболитите се екскретират с урината.

Елиминирането на амлодипин от плазмата е двуфазово с терминален елиминационен полуживот приблизително 30 до 50 часа. Стационарните плазмени нива се достигат след продължителен прием за 7-8 дни.

Линейност

Амлодипин има линейна фармакокинетика в интервала между терапевтичните дози от 5 mg и 10 mg.

Алискирен/амлодипин

След перорално приложение на Rasilamlo медианата на времето за достигане на пикова плазмена концентрация е в рамките на 3 часа за алискирен и 8 часа за амлодипин. Скоростта и степента на абсорбция на Rasilamlo на гладно са подобни на тези на алискирен и амлодипин, прилагани като монотерапии. Не са провеждани проучвания за биеквивалентност при прием на Rasilamlo с лека храна.

Резултатите от проучванията за влиянието на храната, при които са използвани стандартно ястие с високо съдържание на мазнини и таблетка фиксирана комбинация от 300 mg/10 mg, показват, че храната намалява скоростта и степента на абсорбция на алискирен във фиксираната комбинация в степен, подобна на тази при прилагане на алискирен като монотерапия. Както и при монотерапията, храната не повлиява фармакокинетиката на амлодипин във фиксираната комбинация.

Особености при пациенти

Алискирен

Алискирен е ефективно, еднократно дневно, антихипертензивно лечение при възрастни пациенти независимо от пола, възрастта, индекса на телесна маса и етническата принадлежност.

AUC е 50% по-висока при пациенти в старческа възраст (>65 години), отколкото при млади индивиди. Полът, теглото и етническият произход нямат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на алискирен.

Фармакокинетиката на алискирен е оценена при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност. Относителните AUC и C_{max} на алискирен при лица с бъбречно увреждане са в интервала от 0,8 до 2 пъти над нивата при здрави лица, след прием на еднократна доза и при стационарно състояние. Тези наблюдавани промени, обаче, не корелират с тежестта на бъбречното увреждане. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се изисква корекция на първоначалната доза на алискирен (вж. точки 4.2 и 4.4). Алискирен не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Фармакокинетиката на алискирен е оценена при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, на хемодиализа. Прилагането на еднократна доза от 300 mg алискирен е свързано с много малки промени във фармакокинетиката на алискирен (промяна в C_{max} до по-малко от 1,2 пъти; повишение в AUC до 1,6 пъти), в сравнение със здрави индивиди. Времето на провеждане на хемодиализата не повлиява значимо фармакокинетиката на алискирен при пациенти с КСБЗ. Следователно, ако се прецени, че се налага прилагането на алискирен при пациенти с КСБЗ на хемодиализа, няма основания за коригиране на дозата при тези пациенти. Все пак, не се препоръчва употребата на алискирен при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на алискирен не се повлиява в значима степен при пациенти с леко до тежко чернодробно заболяване. Следователно, при пациентите с леко до тежко чернодробно увреждане не се изисква корекция на първоначалната доза на алискирен.

Амлодипин

Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е подобно при пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти. Съществува тенденция при пациенти в старческа възраст клирънсът на амлодипин да е намален, което води до увеличение на AUC и до удължаване на елиминационния полуживот. В това проучване увеличението на AUC и удължаването на елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са били според очакванията за съответна възрастова група (вж. точка 4.4).

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 74 деца с хипертония на възраст от 1 до 17 години (34 пациенти на възраст от 6 до 12 години и 28 пациенти на възраст от 13 до 17 години), приемащи амлодипин в доза между 1,25 и 20 mg, веднъж или два пъти дневно. При децата на възраст от 6 до 12 години и юношите на възраст 13-17 години типичният орален клирънс (CL/F) е съответно 22,5 и 27,4 l/час при мъжете и съответно 16,4 и 21,3 l/час при жените. Наблюдава се голяма вариабилност в експозицията. Данните при деца на възраст под 6 години са ограничени.

Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречната функция.

Налични са много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин с последващо увеличаване на AUC с приблизително 40-60%. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Алискирен

Карциногенният потенциал е оценен в хода на 2-годишно проучване при плъхове и 6-месечно трансгенно проучване при мишки. Не е установен карциногенен потенциал. Съобщените един случай на аденом на колона и един случай на аденокарцином на цекума при плъхове в дози от 1 500 mg/kg/дневно не са статистически значими. Въпреки, че алискирен има известен иритационен потенциал, границите на безопасност при хора при доза от 300 mg, установени в хода на проучване при здрави доброволци, се приемат за подходящи при 9-11 пъти нивата, въз основа на концентрациите във фецеса или 6 пъти въз основа на концентрациите в лигавицата в сравнение с 250 mg/kg/дневно при проучването за канцерогенност при плъхове.

Алискирен няма никакъв мутагенен потенциал при *in vitro* и *in vivo* проучвания за мутагенност. Тестовите включват *in vitro* тестове с бактериални клетки и клетки от бозайник, и *in vivo* изследвания при плъхове.

Проучванията за репродуктивна токсичност с алискирен не показват никакви данни за ембрио-фетална токсичност или тератогенност в дози до 600 mg/kg/дневно при плъхове и 100 mg/kg/дневно при зайци. Фертилитетът, пренаталното развитие и постнаталното развитие не са засегнати при плъхове в дози до 250 mg/kg/дневно. Дозите при плъхове и зайци осигуряват системна експозиция съответно 1 до 4 и 5 пъти по-висока от максималната препоръчвана доза при хора (300 mg).

Фармакологичните проучвания за безопасност не показват нежелани ефекти върху функциите на централната нервна система, дихателната или сърдечно-съдовата система. Находките при проучвания за токсичност при многократно приложение при животни потвърждават известния потенциал за локално дразнене или очакваните фармакологични ефекти на алискирен.

Ювенилни проучвания при животни

Проведено е проучване за токсичност при многократно прилагане при млади плъхове на възраст 8 дни, в продължение на 4 седмици, на алискирен, приложен в доза 30, 100 или 300 mg/kg/ден. Висока внезапна смъртност (в рамките на часове) и тежка заболяемост се наблюдават при приложение на 100 и 300 mg/kg/ден (превишаващи 2,3 и 6,8 пъти максималната препоръчителна доза при хора, изчислена на базата на mg/m^2 , имайки предвид 60 kg възрастен пациент) без да се установи причината за смъртта и възникващи без продромални признаци и симптоми. Отношението между леталната доза 100 mg/kg/ден и дозата при която не се наблюдават нежелани реакции (NOAEL) от 30 mg/kg/ден е неочаквано ниско.

Друго проучване за токсичност при многократно прилагане е проведено при млади плъхове на възраст 14 дни в продължение на 8 седмици, на алискирен, приложен в доза 30, 100 или 300 mg/kg/ден. Забавена смъртност се наблюдава при приложение на 300 mg/kg/ден (превишаваща 8,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора, изчислена на базата на mg/m^2 , имайки предвид 60 kg възрастен пациент) без да се установи причина за смъртта.

При оцелелите млади плъхове не се наблюдава повлияване на поведението и репродуктивната способност.

Плазмената експозиция на алискирен (AUC) при плъхове на възраст 8 дни е приблизително 4 пъти по-висока, отколкото при плъхове на възраст 14 дни при доза 100 mg/kg/ден. Плазмената експозиция на алискирен при плъховете на възраст 14 дни е между 85- и 387-пъти по-висока, отколкото при възрастни плъхове на възраст 64 дни.

Проведено е проучване при еднократно приложение при млади плъхове на възраст 14, 21, 24, 28, 31 или 36 дни. Не е наблюдавана смъртност или значима токсичност. Плазмената експозиция е приблизително 100 пъти по-висока при плъховете на възраст 14 дни и 3 пъти по-висока при плъховете на възраст 21 дни, отколкото при възрастните плъхове.

Проведено е механистично проучване за да се проучи връзката между възрастта, експозицията на алискирен и зрелостта на MDR1 и OATP2 експресията при плъхове. Резултатите показват, че свързаните с развитието промени в експозицията на алискирен корелират с онтогенезата на съзряването на транспортерите в йеюнума, черния дроб, бъбреците и мозъка.

Оценена е фармакокинетиката на алискирен при плъхове на възраст от 8 до 28 дни след интравенозно приложение на алискирен в доза 3 mg/kg. Клирънсът на алискирен се увеличава в зависимост от възрастта. Клирънсът при плъхове на възраст 8 или 14 дни е подобен, но на тази възраст клирънсът е само около 23% от клирънса при плъхове на възраст 21 дни и 16% от клирънса при плъхове на възраст 28 дни.

Тези проучвания показват, че прекомерната експозиция на алискирен (>400 пъти по-висока при плъховете на възраст 8 дни спрямо възрастните плъхове) и високата остра токсичност при младите плъхове се предизвиква от незрялост на MDR1 системата, което предполага, че при педиатрични пациенти с незряла MDR1 система съществува риск от свръхекспозиция на алискирен (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Амлодипин

Данните за безопасност на амлодипин са добре установени, както клинично, така и не-клинично.

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки – 64 дни и женски – 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза за хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни, с доза, сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени нива на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижена плътност на спермата и на броя зрели сперматиди и сертолиеви клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в храната в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки - подобна на, а при плъхове – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена на база mg/m²) е била близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват свързани с лекарството ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg

Rasilamlo

Предклиничните проучвания за безопасност показват, че комбинацията между алискирен и амлодипин се толерира добре при плъхове. Находките при 2- и 13-седмичните проучвания за перорална токсичност съответстват на тези при алискирен и амлодипин, при самостоятелно приложение на двете активни вещества. Не е наблюдавана нова токсичност или увеличаване на тежестта на токсичността, свързана с прилагането на някоя от съставките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Кросповидон

Повидон

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Покритие

Хипромелоza

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Талк

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

PVC/PCTFE – Alu блистери:
18 месеца

PA/Alu/PVC – Alu блистери:
18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu календарни блистери:
Единична опаковка, съдържаща 14, 28, 56, 98 таблетки
Групова опаковка, съдържаща 280 таблетки (20 опаковки по 14)

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu блистери:
Единична опаковка, съдържаща 30, 90 таблетки
Еднодозова опаковка (перфориран еднодозов блистер) съдържащ 56x1 таблетка
Групова опаковка на еднодозовата опаковка (перфориран еднодозов блистер) съдържащ 98x1 таблетка (2 опаковки по 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu календарни блистери:
Единична опаковка, съдържаща 14, 28, 56 таблетки
Групова опаковка, съдържаща 98 таблетки (2 опаковки по 49) и 280 таблетки (20 опаковки по 14)

Не всички видове опаковки и концентрации могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/686/015-028

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 април 2011

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 300 mg/5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (aliskiren) (като хемифумарат) и 5 mg амлодипин (amlodipine) (като безилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Тъмnochълта, изпъкнала, овална таблетка със скосени ръбове и релефно вдлъбнато означение “T11” от едната страна и “NVR” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rasilamlo е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол върху артериалното налягане при самостоятелно прилагане на алискирен или амлодипин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната доза Rasilamlo е една таблетка дневно.

Антихипертензивният ефект се проявява в рамките на 1 седмица и става почти максимален на 4-тата седмица. Ако не се постигне контрол върху артериалното налягане след 4 до 6 седмици лечение, дозата може да се титрира възходящо до максимална доза от 300 mg алискирен/10 mg амлодипин. Дозата трябва да се индивидуализира и адаптира в зависимост от клиничното повлияване на пациентите.

Rasilamlo може да се прилага с други антихипертензивни лекарствени продукти, с изключение на комбинация с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) или ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ), при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Дозировка при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с алискирен или амлодипин, прилагани като монотерапия

Rasilamlo 300 mg/5 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол върху артериалното налягане при самостоятелно приложение на алискирен 300 mg или с Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Пациентите, при които се наблюдават дозолимитиращи нежелани реакции към някоя от двете съставки, могат да преминат на Rasilamlo, съдържащ по-ниска доза от съответната съставка за постигане на подобно понижение на артериалното налягане.

Препоръчва се индивидуално титриране по отношение на всяка една от двете съставки преди преминаване към фиксираната комбинация. Когато е подходящо от клинична гледна точка и като се имат предвид споменатите по-горе дозировки, може да се премине директно от монотерапия към фиксирана комбинация.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на първоначалната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (GFR съответно 89-60 ml/min/1,73 m² и 59-30 ml/min/1,73 m², вж. точки 4.4 и 5.2). Rasilamlo не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Чернодробно увреждане

Препоръки за дозиране на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не са установени. Фармакокинетиката на амлодипин не е проучвана при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на Rasilamlo при пациенти с чернодробно увреждане.

Хора в старческа възраст (над 65 години)

Опитът с Rasilamlo е ограничен, особено при пациенти на възраст 75 години и повече. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при такива пациенти. Препоръчителната начална доза на алискирен при пациенти в старческа възраст е 150 mg. При повечето пациенти в старческа възраст не се наблюдава клинично значимо допълнително понижение на артериалното налягане при увеличаване на дозата до 300 mg.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Rasilamlo при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Rasilamlo е противопоказан при деца от раждането до под 2 години и не трябва да се прилага при деца на възраст от 2 до под 6 години, от съображения за безопасност поради потенциална свръх експозиция на алискирен (вж. точки 4.3, 4.4, 5.2, и 5.3).

Начин на приложение

Перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели с малко вода. Rasilamlo трябва да се приема веднъж дневно с лека храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Едновременният прием с плодови сокове и/или напитки, съдържащи растителни екстракти (включително билкови чайове) трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към други дихидропиридинови производни.
- Анамнеза за ангиоедем при прием на алискирен.
- Вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).
- Едновременната употреба на алискирен с циклоспорин и итраконазол, два много мощни инхибитори на Р-гликопротеин (P-gp), и на други мощни инхибитори на Р-gp (напр. хинидин) е противопоказана (вж. точка 4.5).
- Едновременната употреба на Rasilamlo с АСЕ инхибитор или АРБ е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).

- Обструкция на изхода на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.
- Деца от раждането до под 2 години (вж. точки 4.2 и 5.3).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

При поява на тежка и продължителна диария лечението с Rasilamlo трябва да се спре (вж. точка 4.8).

Подобно на други антихипертензивни лекарствени продукти прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемична болест на сърцето може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Хипотония, синкоп, инсулт, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) са съобщени при предразположени индивиди, особено ако се комбинират лекарствени продукти, които повлияват тази система (вж. точка 5.1). Поради това не се препоръчва двойното блокиране на РААС чрез комбиниране на алискирен с АСЕ инхибитор или АРБ. Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

Сърдечна недостатъчност

Калциевите антагонисти, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от появата на бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртността.

Няма налични данни относно сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост при прилагане на алискирен при пациенти със сърдечна недостатъчност (вж. точка 5.1).

Aliskiren трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с фуросемид или тораземид (вж. точка 4.5).

Риск от симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония може да възникне след започване на лечението с Rasilamlo, при следните случаи:

- Пациенти с изразен обемен дефицит или пациенти с изразен солеви дефицит (напр. такива приемащи високи дози диуретици) или
- Едновременна употреба на алискирен с други средства, повлияващи РААС.

Обемният или солевият дефицит трябва да се коригират преди прилагането на Rasilamlo, или лечението трябва да започне под непосредствено лекарско наблюдение. При лечение с Rasilamlo на пациентите с неусложнена хипертония, в хода на краткосрочни контролирани изпитвания, е наблюдавана ниска честота на хипотония (0,2%).

Бъбречно увреждане

Алискирен не е изследван в клинични проучвания при пациенти с хипертония и тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ или $1,70 \text{ mg/dl}$ за жени и $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ или $2,00 \text{ mg/dl}$ за мъже и/или изчислена $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), анамнеза за диализа, нефротичен синдром или реновасална хипертония. Rasilamlo не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система е необходимо повишено внимание при прилагане на Rasilamlo в присъствието на предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност фактори, като например хиповолемия (напр. поради кръвозагуба, тежка или продължителна диария, продължително повръщане и др.), сърдечно заболяване, чернодробно заболяване, захарен диабет или бъбречно заболяване. По време на пост-маркетинговия опит се съобщава за случаи на остра бъбречна недостатъчност, обратима при преустановяване на лечението, при рискови пациенти, получаващи алискирен. При поява на някакви признаци на бъбречна недостатъчност, приемът на алискирен трябва незабавно да се преустанови.

При постмаркетинговия опит с алискирен е наблюдавано повишаване на серумния калий, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително нивата на серумните електролити.

Чернодробно увреждане

Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране. Необходимо е повишено внимание при прилагане на Rasilamlo при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Подобно на останалите вазодилататори, при пациентите страдащи от аортна или митрална стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия, е показано особено повишено внимание.

Стеноза на бъбречната артерия

Няма налични контролирани клинични данни за употребата на Rasilamlo при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия, или със стеноза на артерия на единствен бъбрек. Въпреки това, както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, налице е повишен риск от бъбречна недостатъчност, включително остра бъбречна недостатъчност, при лечение на пациенти със стеноза на бъбречната артерия с алискирен. Поради тази причина, при такива пациенти е необходимо повишено внимание. При възникване на бъбречна недостатъчност, лечението трябва да се преустанови.

Анафилактични реакции и ангиоедем

При постмаркетинговия опит са наблюдавани анафилактични реакции по време на лечението с алискирен (вж. точка 4.8). Както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, при пациентите, лекувани с алискирен се съобщава за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика).

При част от тези пациенти съществува анамнеза за развитие на ангиоедем или на симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем, дължащи се в част от случаите на употребата на други лекарства, способни да предизвикат появата на ангиоедем, включително инхибитори на РААС (инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин рецепторни блокери) (вж. точка 4.8).

При постмаркетинговия опит се съобщава за случаи на ангиоедем или ангиоедем-подобни реакции при едновременно прилагане на алискирен с ACE инхибитори или АРБ (вж. точка 4.8).

Необходимо е специално внимание при пациенти с предиспозиция към хиперсензитивност.

Пациентите с анамнеза за ангиоедем могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем по време на лечението с алискирен (вж. точки 4.3 и 4.8). Необходимо е повишено внимание при предписването на алискирен на пациенти с анамнеза за ангиоедем и такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението (вж. точка 4.8) и особено при започване на лечението.

При развитие на анафилактични реакции или ангиоедем е необходимо незабавно преустановяване на приема на Rasilamlo, провеждане на подходяща терапия и проследяване до пълно и трайно отзвучаване на възникналите признаци и симптоми. Пациентите трябва да бъдат информирани, че трябва да съобщават на лекарите за появата на всякакви признаци, предполагащи наличие на алергична реакция, по-специално затруднения в дишането или преглъщането, оток в областта на лицето, крайниците, очите, устните или езика. При засягане на езика, глотиса и ларинкса трябва да се приложи адреналин. В допълнение, необходимо е да се вземат мерки за поддържане на свободни дихателни пътища.

Педиатрична популация

Алискирен е субстрат на *P-глицопротеин* (P-gp) и поради тази причина е възможна свръхекспозиция при деца с незряла P-gp лекарствена транспортерна система. Възрастта, в която транспортерната система съзрява не може да бъде определена (вж. точки 5.2 и 5.3). Следователно, Rasilamlo е противопоказан при деца от раждането до под 2 години и не трябва да се прилага при деца на възраст от 2 до под 6 години.

Данните свързани с безопасността от фармакокинетично проучване на алискирен, приложен като лечение при 39 деца с хипертония, на възраст от 6 до под 18 години са ограничени (вж. точки 4.8 и 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Информация за взаимодействия на Rasilamlo

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на Rasilamlo с други лекарствени продукти. Поради тази причина в този раздел са представени известните взаимодействия с други лекарствени продукти на отделните активни вещества.

При здрави доброволци едновременното прилагане на алискирен и амлодипин не води до значими промени в стационарно състояние по отношение на фармакокинетичната експозиция (AUC) и максималната концентрация (C_{max}) на нито една от двете съставки.

Информация относно взаимодействията на алискирен

Противопоказан (вж. точка 4.3)

- *Мощни инхибитори на P-gp*

Проучване за лекарствени взаимодействия с единична доза при здрави доброволци е показало, че циклоспорин (200 и 600 mg) повишава C_{max} на алискирен 75 mg приблизително 2,5 пъти и AUC приблизително 5 пъти. Повишението може да е по-високо при по-високи дози алискирен. При здрави доброволци итраконазол (100 mg) повишава AUC и C_{max} на алискирен (150 mg) съответно 6,5 и 5,8 пъти. Поради тази причина едновременната употреба на алискирен и мощни инхибитори на P-gp е противопоказана (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва (вж. точка 4.2)

- *Плодови сокове и напитки, съдържащи растителни екстракти*

Прилагането на плодов сок с алискирен води до понижаване на AUC и C_{max} на алискирен. Едновременното прилагане на сок от грейпфрут с алискирен 150 mg води до 61% понижение на AUC на алискирен, а едновременното прилагане с алискирен 300 mg води до 38% понижение на AUC на алискирен. Едновременното прилагане на портокалов или ябълков сок с алискирен 150 mg води съответно до намаляване с 62% на AUC на алискирен или до намаляване с 63% на AUC на алискирен. Това намаляване вероятно се дължи на инхибиране от съставките на плодвия сок на усвояването на алискирен, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид, в гастроинтестиналния тракт. Следователно, поради опасността от неуспех на лечението, Rasilamlo не трябва да се приема едновременно с плодов сок. Влиянието на напитки, съдържащи растителни екстракти, (включително билкови чайове) върху абсорбцията на алискирен, не е изследвано. Независимо от това, в плодовете, зеленчуците и много други растителни продукти, са широко застъпени съединения, потенциално инхибиращи усвояването на алискирена, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид. Поради тази причина напитките, съдържащи растителни екстракти, включително плодови чайове не трябва да се приемат заедно с Rasilamlo.

Двойно блокиране на РААС с алискирен, АРБ или АСЕ инхибитори

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, АРБ или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, инсулт, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение

- *Взаимодействия с P-gr*

При предклинични проучвания е установено, че MDR1/Mdr1a/b (P-gr) е главната ефлуксна система, включена в чревната абсорбцията и жлъчната екскреция на алискирен (вж. точка 5.2). В клинично проучване, рифампицин, който е индуктор на P-gr, намалява бионаличността на алискирен с около 50%. Други индуктори на P-gr (жълт кантарион) също могат да понижат бионаличността на алискирен. Въпреки че това не е изследвано за алискирен, се знае, че P-gr регулира тъканното усвояване на редица субстрати и инхибиторите на P-gr могат да повишат съотношението тъканна към плазмена концентрация. Поради тази причина инхибиторите на P-gr могат да доведат до повишаване на тъканните нива в по-голяма степен отколкото на плазмените нива. Потенциалът за лекарствени взаимодействия на P-gr мястото по всяка вероятност ще зависи от степента на инхибиране на този транспортер.

- *Умерени инхибитори на P-gr*

Едновременното прилагане на кетоконазол (200 mg) или верапамил (240 mg) с алискирен (300 mg) води до увеличаване, съответно със 76% или 97% на AUC на алискирен. Очаква се промяната в плазмените нива на алискирен в присъствието на кетоконазол или верапамил да бъде в диапазона, който би се постигнал, ако дозата на алискирен се удвои; в контролирани клинични проучвания е установено, че дози на алискирен до 600 mg или два пъти най-високата препоръчителна терапевтична доза, се понасят добре. Предклиничните проучвания показват, че едновременното прилагане на алискирен и кетоконазол увеличава стомашно-чревната абсорбция и намалява жлъчната екскреция на алискирен. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен едновременно с кетоконазол, верапамил или други умерени инхибитори на P-gr (кларитромицин, телитромицин, еритромицин, амиодарон).

- *Лекарствени продукти, повлияващи нивото на серумния калий*

Едновременното приложение с други лекарства, повлияващи РААС, НСПВС или средства, повишаващи нивата на серумния калий (напр. калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий. Препоръчва се повишено внимание, ако едновременното приложение със средства, повлияващи нивата на серумния калий, се счита за необходимо.

- *Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)*

Както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, НСПВС могат да понижат антихипертензивния ефект на алискирен. При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст) прилагането на алискирен едновременно с НСПВС може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително е възможно възникване на остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Поради тази причина при комбиниране на алискирен с НСПВС е необходимо повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст.

- *Фуросемид и тораземид*

Едновременното перорално приложение на алискирен и фуросемид не повлиява фармакокинетиката на алискирен, но понижава експозицията на фуросемид с 20-30% (ефектът на алискирен върху фуросемид, приложен интрамускулно или интравенозно, не е проучен). При многократно прилагане на фуросемид (60 mg/ден), едновременното приложение с алискирен (300 mg/ден), при пациенти със сърдечна недостатъчност, води до намаляване на екскрецията на натрий в урината и количеството на отделената урина, през първите 4 часа, съответно с 31% и 24%, спрямо прилагането на фуросемид самостоятелно. Средното тегло на пациентите, лекувани едновременно с фуросемид и 300 mg алискирен (84,6 kg) е по-високо от теглото на пациентите, лекувани само с фуросемид (83,4 kg). При прилагането на алискирен 150 mg/ден се наблюдават по-малки промени във фармакокинетиката и ефикасността на фуросемид.

Наличните клинични данни не налагат използването на по-високи дози тораземид при едновременно приложение с алискирен. Известно е, че бъбречната екскреция на тораземид се медира от транспортери на органични аниони (OATs). Алискирен се екскретира в много малка степен чрез бъбреците и само 0,6% от дозата на алискирен може да бъде открита в урината след перорално приложение (вж. точка 5.2). Независимо от това, тъй като алискирен е субстрат за транспортиращите органични аниони полипептиди 1 A2 (OATP1A2) (вж. взаимодействия с инхибитори на транспортиращите органични аниони полипептиди (OATP)), е възможно алискирен да намали плазмената експозиция на тораземид, като повлияе процеса на абсорбция.

По тази причина при пациенти, лекувани едновременно с алискирен и перорален фуросемид или тораземид, се препоръчва проследяване на ефекта на фуросемид или тораземид, при започване и коригиране на лечението с фуросемид, тораземид или алискирен, за да се избегнат промени в обема на екстрацелуларната течност и възможни ситуации на обемно натоварване (вж. точка 4.4).

- *Варфарин*

Ефектите на алискирен върху фармакокинетиката на варфарин не са оценявани.

- *Взаимодействия с храна*

Храните (с ниско или високо съдържание на мазнини) значително понижават абсорбцията на алискирен (вж. точка 4.2). Наличните клинични данни не предполагат наличие на адитивен ефект на различните видове храни и/или напитки. Все пак, потенциалът за намаляване на бионаличността на алискирен поради този адитивен ефект не е проучен и поради тази причина не може да се изключи. Едновременното прилагане на алискирен с плодов сок или напитки, съдържащи растителни екстракти, включително плодови чайове, трябва да се избягва.

Липса на взаимодействия

- Веществата, които са изпитвани в клинични фармакокинетични проучвания на алискирен включват аценокумарол, атенолол, цефекоксид, пиоглиазон, алопуринол, изозорбит-5-мононитрат и хидрохлортиазид. Не са установени взаимодействия.
- Едновременното приложение на алискирен и метформин ($\downarrow 28\%$), амлодипин ($\uparrow 29\%$) или циметидин ($\uparrow 19\%$) води до промяна между 20% и 30% в $C_{\max}$ и AUC на алискирен. При прилагане с аторвастатин, AUC и $C_{\max}$ на алискирен в стационарно състояние се повишават с 50%. Едновременното приложение на алискирен няма значимо влияние върху фармакокинетиката на аторвастатин, метформин и амлодипин. В резултат на това не е необходима корекция на дозата на алискирен или на тези лекарствени продукти при едновременно приложение.
- Бионаличността на дигоксин и верапамил може слабо да се понижи от алискирен.

- *Взаимодействия с CYP450*

Алискирен не инхибира CYP450 изоензимите (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A). Алискирен не индуцира CYP3A4. Поради тази причина не се очаква алискирен да повлияе системната експозиция на вещества, които инхибират, индуцират или се метаболизират от тези ензими. Алискирен се метаболизира в минимална степен от цитохром P450 ензимите, следователно не се очакват взаимодействия вследствие инхибиране или индукция на CYP450 изоензимите. Инхибиторите на CYP3A4 обаче често повлияват и P-гр. Поради тази причина може да се очаква увеличена експозиция на алискирен при едновременно прилагане с CYP3A4 инхибитори, които инхибират и P-гр (вж. другите препратки за P-гр в точка 4.5).

- *P-гр субстрати или слаби инхибитори*

Не са наблюдавани значими взаимодействия с атенолол, дигоксин, амлодипин или циметидин. При прилагане с аторвастатин (80 mg), AUC и $C_{\max}$ на алискирен (300 mg) в стационарно състояние се увеличават с 50%. При опитни животни е доказано, че P-гр е основен фактор, определящ бионаличността на алискирен. Поради тази причина, индуктори на P-гр (жълт кантарион, рифампицин) биха могли да понижат бионаличността на алискирен.

- *Инхибитори на транспортиращи органични аниони полипептиди (OATP)*

Предклиничните проучвания показват, че алискирен може да бъде субстрат на транспортиращи органични аниони полипептиди. Поради тази причина съществува потенциална възможност за взаимодействия между инхибитори на OATP и алискирен, при едновременно приложение (вж. „Взаимодействие с плодов сок“).

Информация относно взаимодействията на амлодипин

Повлияване на амлодипин от други лекарствени продукти

Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение

- СYP3A4 инхибитори

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени СYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.

- СYP3A4 индуктори

Няма налични данни относно ефекта на СYP3A4 индукторите върху амлодипин.

Едновременната употреба на СYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, *Hypericum perforatum*) може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва внимателно едновременно с СYP3A4 индуктори.

- Сок от грейпфрут

Не се препоръчва едновременната употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

- Дантролен (инфузия)

При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.

Влияние на амлодипин върху други лекарствени продукти

- Ефектът на понижаване на артериалното налягане на амлодипин се добавя към понижавашите артериалното налягане ефекти на другите антихипертензивни лекарствени продукти.

- Многократното приложение на амлодипин 10 mg едновременно със симвастатин 80 mg повишава със 77% експозицията на симвастатин спрямо самостоятелното приложение на симвастатин. Препоръчва се намаляване на дозата на симвастатин до 20 mg дневно при пациентите на лечение с амлодипин.

Липса на взаимодействия

- В клиничните проучвания за лекарствени взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Медицинските специалисти, предписващи Rasilamlo, трябва да информират жените с детероден потенциал относно потенциалните рискове по време на бременността. При планиране на бременност трябва предварително да се премине към алтернативно, по-подходящо антихипертензивно лечение, тъй като Rasilamlo не трябва да се прилага при жени, които планират да забременеят.

Бременност

Няма данни за употребата на алискирен при бременни жени. Алискирен не е тератогенен при плъхове и зайци (вж. точка 5.3). Други вещества, които директно въздействат на РААС са свързани със сериозни фетални малформации и неонатална смърт. Както всяко лекарство, което директно взаимодейства с РААС, алискирен не трябва да се използва по време на първия триместър на бременността или при жени, които планират да забременеят и е противопоказан по време на втория и третия триместър (вж. точка 4.3).

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена.

Репродуктивните проучвания при плъхове не показват наличие на токсичност, с изключение на по-късната дата на раждане и удължаване на акта на раждане при дози, превишаващи 50 пъти максималната препоръчителна доза при хора (вж. точка 5.3). Употребата по време на бременност се препоръчва единствено когато няма по-безопасно алтернативно лечение или когато заболяването само по себе си крие по-висок риск за майката и плода.

Rasilamlo не трябва да се прилага през първия триместър на бременността. Rasilamlo е противопоказан през втория и третия триместър (вж. точка 4.3).

При установяване на бременност по време на лечението, приемът на Rasilamlo трябва да се преустанови незабавно.

Кърмене

Не е известно дали алискирен и/или амлодипин се екскретират в кърмата. Алискирен се секретира в млякото на лактиращи плъхове.

Поради наличието на незадоволителна/ограничена информация относно екскрецията на алискирен и амлодипин в кърмата при хора или млякото при животни, не може да се изключи съществуването на риск за новородените/кърмачетата. Поради тази причина употребата на Rasilamlo при жени, които кърмят не е препоръчителна.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се прилага терапията с Rasilamlo, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват клинични данни относно фертилитета при употребата на Rasilamlo.

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките (вж. точка 5.3). Фертилитетът при плъхове не е бил повлиян при прилагане на алискирен в дози до 250 mg/kg/ден (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че по време на приема на Rasilamlo понякога могат да се появят замаяност или умора.

Амлодипин може да повлиява в малка степен или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи амлодипин, страдат от замаяност, главоболие или гадене, е възможно способността им за реагиране да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на Rasilamlo, представен по-долу, се основава на клиничните проучвания, проведени с Rasilamlo, и познатия профил на безопасност на отделните съставки алискирен и амлодипин. Информацията относно профила на безопасност на Rasilamlo при пациенти на възраст 75 години и повече е ограничена.

Най-честите нежелани реакции на Rasilamlo са хипотония и периферни отоци. Нежеланите реакции съобщени по-рано при някоя от съставките на Rasilamlo (алискирен и амлодипин) и включени в списъка на нежелани реакции, под формата на таблици, могат да възникнат и при Rasilamlo.

Таблично представяне на нежеланите реакции:

Нежеланите реакции са изброени по честота, най-честите първи, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежеланите реакции, наблюдавани при прием на Rasilamlo или при монотерапия с една от двете му съставки, са включени по-долу. За нежелените реакции, наблюдавани при повече от една от съставките във фиксираната дозова комбинация, в таблицата по-долу е описана най-високата честота.

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки	Левкопения ^{am} , тромбоцитопения ^{am}
Нарушения на имунната система	
Редки	Анафилактични реакции ^a , реакции на свръхчувствителност ^a
Много редки	Алергични реакции ^{am}
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки	Хипергликемия ^{am}
Психични нарушения	
Нечести	Безсъние ^{am} , промени в настроението (включително тревожност) ^{am} , депресия ^{am}
Редки	Обърканост ^{am}
Нарушения на нервната система	
Чести	Сънливост ^{am} , главоболие (особено при започване на лечението) ^{am}
Нечести	Тремор ^{am} , дисгеузия ^{am} , синкоп ^{am} , хипоестезия ^{am} , парестезия ^{am}
Много редки	Хипертония ^{am} , периферна невропатия ^{am}
Нарушения на очите	
Нечести	Зрителни нарушения (включително диплопия) ^{am}
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Тинитус ^{am}
С неизвестна честота	Вертиго ^a

Сърдечни нарушения	
Чести	Замаяност ^{a,am} , сърцебиене ^{a,am} , периферни отоци ^{c,a,am*}
Много редки	Миокарден инфаркт ^{am} , аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене) ^{am}
Съдови нарушения	
Чести	Почервявяване ^{am} , хипотония ^{c,a,am}
Много редки	Васкулит ^{am}
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Диспнея ^{a, am} , ринит ^{am} , кашлица ^{a,am}
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Диария ^a , коремна болка ^{am} , гадене ^{a,am}
Нечести	Повръщане ^{a,am} , диспепсия ^{am} , нарушена чревна перисталтика (включително диария и запек) ^{am} , сухота в устата ^{am}
Много редки	Панкреатит ^{am} , гастрит ^{am} , хипертрофия на венците ^{am}
Хепатобилиарни нарушения	
Много редки	Хепатит ^{a,am} , жълтеница ^{a,am} , повишение на чернодробните ензими (предимно в съчетание с холестаза) ^{am}
С неизвестна честота	Чернодробно заболяване ^{a,**} , чернодробна недостатъчност ^{a,***}
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително синдром на Stevens-Johnson ^a , токсична епидермална некролиза (ТЕН) ^a , реакции на устната лигавица ^a , обрив ^{a,am} , сърбеж ^{a,am} , уртикария ^{a,am} , алоpecia ^{am} , пурпура ^{am} , промяна в цвета на кожата ^{am} , хиперхидроза ^{am} , екзантем ^{am}
Редки	Ангиоедем ^a , еритем ^a
Много редки	Еритема мултиформе ^{am} , ексфолиативен дерматит ^{am} , синдром на Stevens-Johnson ^{am} , едем на Quincke ^{am} , фоточувствителност ^{am}
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия ^{a,am} , оток на глезените ^{am}
Нечести	Миалгия ^{am} , мускулни крампи ^{am} , болка в гърба ^{am}
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Остра бъбречна недостатъчност ^a , бъбречно увреждане ^a , микционни нарушения ^{am} , никтурия ^{am} , повишена честота на уриниране ^{am}
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	Импотентност ^{am} , гинекомастия ^{am}

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Умора ^{am}
Нечести	Болка в гърдите ^{am} , астения ^{am} , болка ^{am} , отпадналост ^{am}
Изследвания	
Чести	Хиперкалиемия ^a
Нечести	Повишаване на чернодробните ензими ^a , повишаване на теглото ^{am} , понижаване на теглото ^{am}
Редки	Понижаване на хемоглобина ^a , понижаване на хематокрита ^a , повишаване на креатинина в кръвта ^a
С неизвестна честота	Хипонатриемия ^a

^c Нежелана реакция, наблюдавана при Rasilamlo;

^a Нежелана реакция, наблюдавана при монотерапия с алискирен;

^{am} Нежелана реакция, наблюдавана при монотерапия с амлодипин;

* Периферните отоци са познати, дозозависима нежелана реакция на амлодипин, за която се съобщава също така и при постмаркетинговия опит с алискирен. Най-често съобщаваната нежелана реакция на Rasilamlo по време на клиничните изпитвания е била периферни отоци, възниквала е с честота по-ниска или равна на тази при съответната доза амлодипин, но по-висока от тази при съответната доза алискирен.

** Изолирани случаи на чернодробни нарушения, с клинични симптоми и лабораторни данни за по-изразена чернодробна дисфункция.

*** Включително един случай на 'фулминантна чернодробна недостатъчност', съобщен по време на постмаркетинговия опит, при който не може да се изключи причинно-следствена връзката с приема на алискирен.

Допълнителна информация за отделните съставки

Нежелани реакции, наблюдавани при някои от отделните съставки могат да възникнат и при Rasilamlo, въпреки че не са наблюдавани по време на клиничните изпитвания.

Алискирен

Описание на избрани нежелани реакции:

По време на лечението с алискирен са наблюдавани реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и ангиоедем.

В хода на контролираните клинични проучвания, ангиоедем и реакции на свръхчувствителност възникват рядко при терапия с алискирен, с честота, сравнима с тази при лечение с плацебо или със сравнителните лекарствени продукти.

При постмаркетинговия опит също се съобщава за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличие на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика). Част от засегнатите пациенти имат анамнеза за ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличие на ангиоедем, които в част от случаите са били свързани с прилагането на лекарствени продукти, за които е известно, че водят до развитие на ангиоедем, включително инхибитори на РААС (АСЕ инхибитори или АРБ).

При постмаркетинговия опит се съобщава за случаи на ангиоедем или ангиоедем-подобни реакции при едновременно прилагане на алискирен с АСЕ инхибитори или АРБ.

При постмаркетинговия опит също има съобщения за случаи на реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции (вж. точка 4.4).

При поява на някакви признаци, предполагащи развитието на реакция на свръхчувствителност/ангиоедем (по-специално затруднено дишане или преглъщане, обрив, сърбеж, уртикария или подуване на лицето, крайниците, очите, устните и/или езика, замаяност), пациентите трябва да преустановят терапията и да се свържат с лекар (вж. точка 4.4).

При постмаркетинговия опит се съобщава за артралгия. В някои случаи артралгията се проявява като част от реакция на свръхчувствителност.

По време на постмаркетинговия опит има съобщения за случаи на бъбречна дисфункция и остра бъбречна недостатъчност при рискови пациенти (вж. точка 4.4).

Изследвания

При контролирани клинични проучвания, клинично значимите промени в стандартните лабораторни показатели са нечесто свързани с приложението на алискирен. При клинични проучвания при пациенти с хипертония, алискирен няма клинично значими ефекти върху общия холестерол, липопротеините с висока плътност (HDL-C), триглицеридите на гладно, кръвната захар на гладно и пикочната киселина.

Хемоглобин и хематокрит: Наблюдавано е леко понижаване в стойностите на хемоглобина и хематокрита (средно понижаване съответно с 0,05 mmol/l и 0,16 обемни процента). Нито един пациент не прекратява лечението поради анемия. Този ефект се наблюдава и при други лекарствени продукти, действащи върху РААС, като ACE инхибитори и АРБ.

Серумен калий: Наблюдавано е повишаване на нивото на серумния калий при алискирен, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или НСПВС. В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително серумните електролити.

Педиатрична популация

Въз основа на ограниченото количество данни за безопасност, получени в хода на фармакокинетично проучване на алискирен, прилаган за лечение при 39 деца с хипертония на възраст 6-17 години, честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца се очаква да бъдат подобни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти с хипертония. Както и при останалите РААС блокери, главоболието е честа нежелана реакция при деца, лекувани с алискирен.

Амлодипин

Съобщавани са отделни случаи на екстрапирамиден синдром.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Липсва опит с предозиране Rasilamlo. Най-вероятната проява на предозиране с Rasilamlo би била хипотония, свързана с антихипертензивния ефект на алискирен и амлодипин.

Най-вероятната проява на предозиране с алискирен би била хипотония, свързана с антихипертензивния ефект на алискирен.

Наличните данни за амлодипин показват, че тежко предозиране би могло да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. При амлодипин се съобщава за случаи на изразена и потенциално пролонгирана системна хипотония, включително шок с фатален изход.

Лечение

При поява на симптоматична хипотония по време на лечението с Rasilamlo трябва да се започне поддържащо лечение.

Клинично значимата хипотония вследствие предозиране с амлодипин се нуждае от активно подпомагане на сърдечно-съдовата система, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и внимание за обема на циркулиращите течности и отделената урина.

Вазоконстрикторите могат да бъдат полезни за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, при липса на противопоказания за тяхната употреба. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

Стомашният лаваж също би бил полезен в някои случаи. Установено е, че при здрави доброволци прилагането на активен въглен в рамките на 2 часа след приема на амлодипин 10 mg намалява степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с протеините, е малко вероятно хемодиализата да бъде от полза.

При проучване при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване (КСБЗ), провеждащи хемодиализа, диализният клирънс на алискирен е нисък (<2% от пероралния клирънс). Следователно, диализата не е подходяща за лечение на предозиране на алискирен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, инхибитор на ренина, АТС код: C09XA53

Rasilamlo обединява две антихипертензивни средства с допълващ се механизъм за постигане на контрол върху артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: алискирен принадлежи към класа на директните ренинови инхибитори, а амлодипин принадлежи към класа на калциевите антагонисти.

Rasilamlo

Прилагането на комбинирано лечение с алискирен и амлодипин се основава на механизма на действие на двата лекарствени продукта върху различни, но допълващи се системи за регулиране на артериалното налягане. Калциевите антагонисти действат като предотвратяват навлизането на калций в гладкомускулните клетки в съдовата стена, като по този начин предотвратяват съкращаването на гладкомускулните клетки и вазоконстрикцията. Рениновите инхибитори потискат ензимната активност на ренина и по този начин блокират образуването на ангиотензин II, главната ефекторна молекула на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС). Ангиотензин II предизвиква вазоконстрикция и реабсорбция на натрий и вода. Така амлодипин директно инхибира вазоконстрикцията и намалява съдовата резистентност, докато алискирен, контролирайки производството на ангиотензин II, може също да инхибира вазоконстрикцията, но освен това измества водния и натриевия баланс към необходимите за нормотензивно състояние нива. Комбинираното действие на алискирен и амлодипин върху тези два основни фактора, регулиращи артериалното налягане (вазоконстрикцията и РААС-медираните хипертензивни ефекти), води до по-ефективен антихипертензивен ефект, отколкото наблюденията при монотерапиите.

Rasilamlo е проучван в редица активно и плацебо контролирани изпитвания и дългосрочни изпитвания, включващи общо 5 570 пациенти с лека до умерена хипертония (диастолно артериално налягане между 90 mmHg и 109 mmHg).

При пациенти с хипертония, непостигнали контрол върху артериалното налягане при прилагане на отделните съставки като монотерапия, прилагането на Rasilamlo веднъж дневно осигурява дозозависимо, клинично значимо понижение както на систолното, така и на диастолното артериално налягане.

Когато се прилага при пациенти, непостигнали контрол върху артериалното налягане с алискирен или амлодипин, Rasilamlo след еднosedмично лечение води до по-голямо понижение на артериалното налягане, отколкото монотерапиите с двете му съставки, а близък до максималния ефект се постига след четириседмично лечение.

В проучване при 820 рандомизирани пациенти, непостигнали задоволителен отговор при лечение с алискирен 300 mg, комбинацията алискирен/амлодипин 300 mg/10 mg води до средно понижение на систолното/диастолното артериално налягане от 18,0/13,1 mmHg, което е значително по-голямо от постигнатото с алискирен 300 mg, прилаган като монотерапия. Комбинацията в доза 300 mg/5 mg също показва статистически значимо по-голямо понижение на артериалното налягане, отколкото постигнатото с алискирен 300 mg, прилаган като монотерапия. В подпроучване при 584 пациенти, комбинацията алискирен/амлодипин води до допълнително понижение на систолното/диастолното артериално налягане със 7,9/4,8 mmHg и 11,7/7,7 mmHg съответно за 300/5 mg и 300/10 mg спрямо алискирен 300 mg (подпроучването включва пациенти без големи отклонения в стойностите на артериалното налягане, дефинирани като разлика в систолното артериално налягане (САН) ≥ 10 mmHg в началото или в края на проучването).

В проучване при 847 рандомизирани пациенти, непостигнали задоволителен отговор при лечение с амлодипин 10 mg, комбинацията алискирен/амлодипин 150 mg/10 mg и 300 mg/10 mg води до средно понижение на систолното/диастолното артериално налягане съответно с 11,0/9,0 mmHg и 14,4/11,0 mmHg, което е статистически значимо по-голямо от постигнатото с амлодипин 10 mg, прилаган като монотерапия. В подпроучване при 549 пациенти, комбинацията алискирен/амлодипин води до допълнително понижение на систолното/диастолното артериално налягане с 4,0/2,2 mmHg и 7,6/4,7 mmHg съответно за 150/10 mg и 300/10 mg спрямо амлодипин 10 mg (подпроучването включва пациенти без големи отклонения в стойностите на артериалното налягане, дефинирани като разлика в систолното артериално налягане (САН) ≥ 10 mmHg в началото или в края на проучването).

В проучване при 545 рандомизирани пациенти, непостигнали задоволителен отговор при лечение с амлодипин 5 mg, комбинацията алискирен 150 mg/амлодипин 5 mg постига по-голямо понижение на артериалното налягане, отколкото постигнатото при пациентите останали на амлодипин 5 mg.

В 8-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано факторално проучване с успоредни групи при 1 688 рандомизирани пациенти с лека до умерена хипертония лечението с Rasilamlo в дози от 150 mg/5 mg до 300 mg/10 mg води до дозозависимо, клинично значимо понижение на средното артериално налягане (сistolно/диастолно) в диапазона между 20,6/14,0 mmHg и 23,9/16,5 mmHg, съответно, спрямо постигнатото понижение от 15,4/10,2 mmHg за алискирен 300 mg, 21,0/13,8 mmHg за амлодипин 10 mg и 6,8/5,4 mmHg за плацебо в популация от пациенти със средно изходно артериално налягане 157,3/99,7 mmHg. Налице е статистическа значимост спрямо плацебо и алискирен при всички дози. Постигнатото с комбинацията понижение на артериалното налягане се задържа през целия 24-часов дозов интервал. В подпроучване при 1 069 пациенти Rasilamlo понижава средното артериално налягане (сistolно/диастолно) в диапазона между 20,6/13,6 mmHg и 24,2/17,3 mmHg (подпроучването включва пациенти без големи отклонения в стойностите на артериалното налягане, дефинирани като отклонение в систолното артериално налягане (САН) ≥ 10 mmHg в началото или в края на проучването).

Безопасността на Rasilamlo е оценена в хода на проучвания с продължителност до една година.

Влиянието на Rasilamlo върху общата и сърдечно-съдовата смъртност, както и върху сърдечно-съдовата заболяемост и увредата на прицелните органи все още е неизвестно.

Rasilamlo е прилаган при над 2 800 пациенти по време на клинични изпитвания, включително при 372 пациенти в продължение на година и повече. Лечението с Rasilamlo в дози до 300 mg/10 mg има като цяло честота на нежелани реакции подобна на тази отделните съставки, прилагани като монотерапия. Появата на нежелани събития не показва никаква връзка с пола, възрастта, индексът на телесна маса, расата или етническата принадлежност. Не са наблюдавани нови нежелани реакции, които да възникват при Rasilamlo освен вече познатите, свързани със съответните монотерапии. В едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 1 688 пациенти с лека или умерена хипертония, спиране на терапията поради появата на нежелано събитие се наблюдава при 1,7% от пациентите на лечение с Rasilamlo спрямо 1,5% от пациентите на лечение с плацебо.

Алискирен

Алискирен е перорално активен, непептиден, мощен и селективен директен инхибитор на човешкия ренин.

Чрез инхибиране на ензима ренин, алискирен инхибира РААС на мястото на активиране, като блокира преобразуването на ангиотензиноген до ангиотензин I и понижава нивата на ангиотензин I и ангиотензин II. Докато другите лекарствени продукти, които инхибират РААС (АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ)), предизвикват компенсаторно покачване на плазмената ренинова активност (ПРА), лечението с алискирен понижава плазмената ренинова активност (ПРА) при пациенти с хипертония с приблизително 50 до 80%. Подобно понижаване е установено при комбиниране на алискирен с други антихипертензивни лекарствени продукти. Клиничните последиствия от разликите в ефекта върху ПРА не са известни до момента.

Хипертония

При пациенти с хипертония, еднократното дневно приложение на алискирен в дози от 150 mg и 300 mg води до доза-зависимо понижаване, както на систолното, така и на диастолното артериално налягане, което се запазва през целия 24-часов дозов интервал (запазвайки благоприятния си ефект в ранните сутрешни часове) със средно съотношение на пиковата към най-ниската плазмена концентрация при диастолно повлияване до 98% за дозата от 300 mg. 85 до 90% от максималния ефект на понижаване на артериалното налягане се наблюдава след 2 седмици. Ефектът на понижаване на артериалното налягане се запазва по време на продължително лечение и не зависи от възрастта, пола, индекса на телесна маса и етническата принадлежност. Алискирен е изпитван при 1 864 пациенти на възраст 65 години или по-възрастни и при 426 пациенти на възраст 75 години или по-възрастни.

Проучванията при монотерапия с алискирен са показали ефекти на понижаване на артериалното налягане, сравними с тези при други класове антихипертензивни лекарствени продукти в това число АСЕ инхибитори и АРБ. В сравнение с диуретик (хидрохлортиазид – ХХТЗ), алискирен 300 mg понижава систолното/диастолното артериално налягане с 17,0/12,3 mmHg, в сравнение с 14,4/10,5 mmHg при ХХТЗ 25 mg, след 12-седмично лечение.

Има проучвания на комбинирана терапия с алискирен добавен към диуретика хидрохлортиазид и бета-блокera атенолол. Тези комбинации са толерирани добре. Алискирен индуцира адитивен ефект на понижаване на кръвното налягане, когато се добави към хидрохлортиазид.

Ефикасността и безопасността на алискирен-базирана терапия са сравнени с тези на рамиприл-базирана терапия в хода на 9-месечно неинфериорно проучване при 901 пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) с есенциална систолна хипертония. Алискирен 150 mg или 300 mg дневно и рамиприл 5 mg или 10 mg дневно са прилагани в продължение на 36 седмици с възможност за добавяне към терапията на хидрохлортиазид (12,5 mg или 25 mg) на 12-та седмица и амлодипин (5 mg или 10 mg) на 22-ра седмица. По време на 12 седмичния период монотерапията с алискирен понижава систолното/диастолното артериално налягане с 14,0/5,1 mmHg спрямо постигнатото с рамиприл понижаване от 11,6/3,6 mmHg, съответстващо на това, че алискирен е не по-малко ефикасен от рамиприл при избраните дози и разликата при систолното и при диастолното налягане е статистически значима. Поносимостта е сравнима в двете терапевтични рамена, независимо че за кашлица се съобщава по-често при схемата с рамиприл, отколкото с алискирен (14,2% спрямо 4,4%), докато диарията е била по-честа при схемата с алискирен, отколкото с рамиприл (6,6% спрямо 5,0%).

В 8-седмично проучване при 754 пациенти с хипертония в старческа възраст (≥ 65 години) и много възрастни пациенти (30% ≥ 75 години), приложението на алискирен в дози от 75 mg, 150 mg и 300 mg показва статистически значимо намаляване на артериалното налягане (както на систолното, така и на диастолното налягане) спрямо плацебо. При увеличаване на дозата алискирен на 300 mg не се наблюдава допълнително понижаване на артериалното налягане спрямо дозата от 150 mg. И трите дози се понасят добре, както от пациентите в старческа възраст, така и от много възрастните пациенти.

При пациенти, лекувани при контролирани клинични проучвания няма доказателства за хипотония при приложение на първата доза, както и за ефект върху честотата на пулса. Прекомерна хипотония се наблюдава нечесто (0,1%) при пациенти с неусложнена хипертония, лекувани с алискирен като монотерапия. Хипотонията е нечеста ($< 1\%$) и по време на комбинираното лечение с други антихипертензивни лекарствени продукти. При спиране на лечението, артериалното налягане се възвръща постепенно до изходните стойности за период от няколко седмици, като няма доказателства за ребаунд ефект при артериалното налягане и ПРА.

В 36-седмично проучване при 820 пациенти с исхемична левокамерна дисфункция, не се наблюдават ползи по отношение на камерното ремоделиране, оценено чрез крайния систолен обем на лявата камера, при лечение с алискирен спрямо плацебо, добавено към фоновата терапия.

Общият брой на случаите на сърдечно-съдова смърт, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, повторен инфаркт, инсулт и внезапна смърт с опит за ресусцитация, са сходни в алискирен и плацебо групата. Въпреки това, при пациентите, получаващи алискирен има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция спрямо плацебо групата.

Алискирен е оценен за ползи по отношение на сърдечно-съдовата система и/или бъбреците, в двойно сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано изпитване при 8 606 пациенти със захарен диабет тип 2 и хронична бъбречна недостатъчност (доказана чрез протеинурия и/или $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), със или без сърдечно-съдово заболяване. При повечето пациенти, артериалното налягане е добре контролирано в изходната точка. Първичната крайна точка е съставена от сърдечно-съдови и бъбречни усложнения.

В това проучване, алискирен 300 mg е сравнен с плацебо, при добавяне към стандартната терапия, включваща или инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин рецепторен блокер. Проучването е прекратено преждевременно, тъй като при участниците не са наблюдавани ползи от прилагането на алискирен. Крайните резултати от проучването показват коефициент на риск за първична крайна точка от 1,097, в полза на плацебо (95,4% Доверителен интервал: 0,987, 1,218, 2-странен $p=0,0787$). Освен това, е наблюдавана повишена честота на нежелани събития при алискирен, спрямо плацебо (38,2% спрямо 30,3%). По-специално е наблюдавана повишена честота на бъбречна дисфункция (14,5% спрямо 12,4%), на хиперкалиемия (39,1% спрямо 29,0%), на събития свързани с хипотония (19,9% спрямо 16,3%) и на инсулт (3,4% спрямо 2,7%) като крайни точки. Повишената честота на инсулт е по-силно изразена при пациентите с бъбречна недостатъчност.

Aliskiren 150 mg (повишен до 300 mg, при добра поносимост), добавен към конвенционална терапия, е оценен в двойносляпо, плацебо контролирано рандомизационно проучване при 1 639 пациенти с понижена фракция на изтласкване, хоспитализирани поради епизод на остра сърдечна недостатъчност (клас III-IV по NYHA), които са хемодинамично стабилни на изходно ниво. Първичната крайна точка е смърт поради сърдечно-съдова причина или рехоспитализация поради сърдечна недостатъчност в рамките на 6 месеца; вторичните крайни точки са оценени в рамките на 12 месеца.

Проучването не показва полза за алискирен при добавянето му към стандартна терапия за остра сърдечна недостатъчност и показва повишен риск от сърдечно-съдови събития при пациенти със захарен диабет. Резултатите от проучването показват незначително влияние на алискирен, с коефициента на риск 0,92 (95% доверителен интервал: 0,76-1,12; $p=0,41$, алискирен спрямо плацебо). Съобщава се за различно влияние на лечението с алискирен върху общата смъртност в рамките на 12 месеца в зависимост от статуса на захарния диабет. В подгрупата пациенти със захарен диабет коефициентът на риск е 1,64 в полза на плацебо (95% доверителен интервал: 1,15-2,33), докато коефициентът на риск в подгрупата на пациентите без захарен диабет е 0,69 в полза на алискирен (95% доверителен интервал: 0,50-0,94); p -стойност за взаимодействие = 0,0003. Повишена честота на случаи на хиперкалиемия (20,9% спрямо 17,5%), бъбречно увреждане/бъбречна недостатъчност (16,6% спрямо 12,1%) и хипотония (17,1% спрямо 12,6%) е наблюдавана в групата на алискирен спрямо плацебо и честотата е по-висока при пациентите със захарен диабет.

До този момент не са известни ефекти на алискирен върху смъртността и сърдечно-съдовата заболеваемост.

Понастоящем няма налични данни относно ефикасността на алискирен при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Сърдечна електрофизиология

В хода на рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани и контролирани с активно вещество проучвания, чрез използване на стандартна и Холтер електрокардиография, не е установен ефект върху QT интервала.

Амлодипин

Амлодипин, който влиза в състава на Rasilamlo инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечните и съдовите гладки мускули. Антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовите гладки мускули, което води до намаляване на съдовото съпротивление и на артериалното налягане.

Експериментални данни показват, че амлодипин се свързва и с дихидропиридиновите и с недихидропиридиновите места за свързване.

Процесите на съкращение на сърдечния мускул и на съдовите гладки мускули са зависими от придвижването на извънклетъчните калциеви йони в клетките на мускулите през специфични йонни каналчета.

Приложението на терапевтична доза амлодипин при пациенти с хипертония се последва от вазодилатация, която води до намаляване на артериалното налягане в легнало и в изправено положение. При хронична употреба това понижаване на артериалното налягане не се съпътства от значими промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините.

Плазмените концентрации корелират с ефекта както при млади така и при пациенти в напреднала възраст.

При хипертоници с нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин водят до намаляване на бъбречното съдово съпротивление и увеличаване на гломерулната филтрация и ефективния бъбречен кръвоток, без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

Както и при другите блокери на калциевите канали, хемодинамичните измервания на сърдечната функция в покой и при натоварване (или ходене) при пациенти с нормална функция на камерите, лекувани с амлодипин, като цяло показват леко покачване на сърдечния индекс без значимо повлияване на dp/dt или на левокамерното и диастолното налягане или обем. В проучвания за хемодинамика, амлодипин не се свързва с негативен инотропен ефект, когато се прилага в границите на терапевтичните дози при здрави животни и хора, дори когато при хора се прилага едновременно с бета-блокери.

При здрави хора и животни амлодипин не променя синоатриалната нодална функция и атриовентрикуларното провеждане. В клинични проучвания, в които амлодипин е прилаган в комбинация с бета-блокери на пациенти с хипертония или стенокардия, не са наблюдавани нежелани ефекти спрямо параметрите на електрокардиограмата.

Амлодипин показва благоприятни клинични ефекти при пациенти с хронична стабилна стенокардия, вазоспастична стенокардия и ангиографски доказана коронарна болест на сърцето.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Калциевите антагонисти, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от поява на бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

Употреба при пациенти с хипертония

Рандомизирано двойнослепо проучване за заболяемост и смъртност ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) е проведено с цел сравняване на новите терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антагонист) или лизиноприл 10-40 mg/ден (АСЕ инхибитор) с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/ден като лечение от първа линия при пациенти с лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години и повече са били рандомизирани и проследени за средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включително предшестваш миокарден инфаркт или инсулт (>6 месеца преди включване в проучването) или доказано друго атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (над 51,5%), захарен диабет тип 2 (36,1%), липопротеини с висока плътност - холестерол <35 mg/dl или <0,906 mmol/l (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или електрокардиографски (20,9%), настоящи пушачи (21,9%).

Първичната крайна точка е била съставен показател от фатален коронарен инцидент или не-фатален миокарден инфаркт. Не са наблюдавани значими различия по отношение на първичната крайна точка между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: коефициент на риск 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. При вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната комбинирана сърдечно-съдова крайна точка) е била сигнификантно по-висока в групата на амлодипин, отколкото в групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Въпреки това, не се наблюдават значими различия по отношение на общата смъртност между групата на терапия с амлодипин и тази на терапия с хлорталидон RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rasilamlo във всички подгрупи на педиатричната популация при есенциална хипертония (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Алискирен

Абсорбция

След абсорбция при перорално приложение, пиковата плазмена концентрация на алискирен се достига след 1-3 часа. Абсолютната бионаличност на алискирен е приблизително 2-3%. Храни с високо съдържание на мазнини понижават C_{max} с до 85% и AUC с до 70%. В стационарно състояние храните с ниско съдържание на мазнини намаляват C_{max} със 76% и AUC_{0-12h} с 67% при пациенти с хипертония. Стационарна плазмена концентрация се достига в рамките на 5-7 дни след приложение веднъж дневно и стационарното ниво е приблизително 2 пъти по-високо отколкото при началната доза.

Транспортери

В предклинични проучвания е установено, че MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) е главната ефлуксна система, която участва в интестиналната абсорбция и билиарната екскреция на алискирен в предклиничните проучвания.

Разпределение

След интравенозно приложение, средният обем на разпределение при стационарно състояние е приблизително 135 литра, което показва, че алискирен се разпределя екстензивно в извънсъдовото пространство. Свързването на алискирен с плазмените протеини е умерено (47-51%) и независимо от концентрацията.

Биотрансформация и елиминиране

Средният полуживот е приблизително 40 часа (в интервала от 34 до 41 часа). Алискирен се екскретира основно като непроменено вещество във фецеса (възстановяването на радиоактивно маркирана перорална доза = 91%). Приблизително 1,4% от общата перорална доза се метаболизира. Ензимът, отговорен за този метаболизъм е CYP3A4. Приблизително 0,6% от дозата след перорално приложение се възстановява в урината. След интравенозно приложение, средният плазмен клирънс е приблизително 9 l/час.

Линейност

Експозицията на алискирен се увеличава незначително над пропорционалното на увеличението на дозата. След еднократно прилагане на доза в диапазон от 75 до 600 mg, двукратно увеличение на дозата води съответно до ~2,3 и 2,6-кратно увеличение на AUC и C_{max} . Механизмите, отговорни за отклонението от дозовата пропорционалност не са установени. Възможен механизъм е насищането на транспортните системи на мястото на абсорбция или на хепатобилиарния клирънс.

Педиатрична популация

Във фармакокинетично проучване на алискирен, прилаган за лечение при 39 педиатрични пациенти с хипертония, на възраст от 6 до 17 години, прилаган в дневна доза от 2 mg/kg или 6 mg/kg, под формата на гранули (3,125 mg/таблетка), фармакокинетичните параметри са подобни на тези при възрастни. Резултатите от проучването не предполагат възрастта, телесното тегло или пола да оказват някакво значимо влияние върху системната експозиция на алискирен (вж. точка 4.2).

Резултатите от *in vitro* проучване на MDR1 в различни тъкани при хора показват зависима от възрастта и тъканта зрялост на MDR1 (P-gp) транспортерната система. Наблюдават се големи вътревидови разлики в нивата на експресия на mPHK (до 600 пъти). Експресията на чернодробната MDR1 mPHK е статистически значително по-ниска в пробите от фетуси, новородени и кърмачета на възраст до 23 месеца.

Възрастта, в която транспортерната система съзрява, не може да бъде определена. Съществува възможност за свръхекспозиция на алискирен при деца с незряла MDR1 (P-gp) система (вж. "Транспортери" по-горе и точки 4.2, 4.4 и 5.3).

Амлодипин

Абсорбция

След перорално приложение на терапевтична доза амлодипин, пикови плазмени концентрации се достигат за 6-12 часа. Абсолютната бионаличност се очаква да е между 64% и 80%. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращото лекарство се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация и елиминиране

Амлодипин се метаболизира основно (приблизително 90%) в черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от основното вещество и 60% от метаболитите се екскретират с урината.

Елиминирането на амлодипин от плазмата е двуфазово с терминален елиминационен полуживот приблизително 30 до 50 часа. Стационарните плазмени нива се достигат след продължителен прием за 7-8 дни.

Линейност

Амлодипин има линейна фармакокинетика в интервала между терапевтичните дози от 5 mg и 10 mg.

Алискирен/амлодипин

След перорално приложение на Rasilamlo медианата на времето за достигане на пикова плазмена концентрация е в рамките на 3 часа за алискирен и 8 часа за амлодипин. Скоростта и степента на абсорбция на Rasilamlo на гладно са подобни на тези на алискирен и амлодипин, прилагани като монотерапии. Не са провеждани проучвания за биеквивалентност при прием на Rasilamlo с лека храна.

Резултатите от проучванията за влиянието на храната, при които са използвани стандартно ястие с високо съдържание на мазнини и таблетка фиксирана комбинация от 300 mg/10 mg, показват, че храната намалява скоростта и степента на абсорбция на алискирен във фиксираната комбинация в степен, подобна на тази при прилагане на алискирен като монотерапия. Както и при монотерапията, храната не повлиява фармакокинетиката на амлодипин във фиксираната комбинация.

Особености при пациенти

Алискирен

Алискирен е ефективно, еднократно дневно, антихипертензивно лечение при възрастни пациенти независимо от пола, възрастта, индекса на телесна маса и етническата принадлежност.

AUC е 50% по-висока при пациенти в старческа възраст (>65 години), отколкото при млади индивиди. Полът, теглото и етническият произход нямат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на алискирен.

Фармакокинетиката на алискирен е оценена при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност. Относителните AUC и C_{max} на алискирен при лица с бъбречно увреждане са в интервала от 0,8 до 2 пъти над нивата при здрави лица, след прием на еднократна доза и при стационарно състояние. Тези наблюдавани промени, обаче, не корелират с тежестта на бъбречното увреждане. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се изисква корекция на първоначалната доза на алискирен (вж. точки 4.2 и 4.4). Алискирен не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Фармакокинетиката на алискирен е оценена при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, на хемодиализа. Прилагането на еднократна доза от 300 mg алискирен е свързано с много малки промени във фармакокинетиката на алискирен (промяна в C_{max} до по-малко от 1,2 пъти; повишение в AUC до 1,6 пъти), в сравнение със здрави индивиди. Времето на провеждане на хемодиализата не повлиява значимо фармакокинетиката на алискирен при пациенти с КСБЗ. Следователно, ако се прецени, че се налага прилагането на алискирен при пациенти с КСБЗ на хемодиализа, няма основания за коригиране на дозата при тези пациенти. Все пак, не се препоръчва употребата на алискирен при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на алискирен не се повлиява в значима степен при пациенти с леко до тежко чернодробно заболяване. Следователно, при пациентите с леко до тежко чернодробно увреждане не се изисква корекция на първоначалната доза на алискирен.

Амлодипин

Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е подобно при пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти. Съществува тенденция при пациенти в старческа възраст клирънсът на амлодипин да е намален, което води до увеличение на AUC и до удължаване на елиминационния полуживот. В това проучване увеличението на AUC и удължаването на елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са били според очакванията за съответна възрастова група (вж. точка 4.4).

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 74 деца с хипертония на възраст от 1 до 17 години (34 пациенти на възраст от 6 до 12 години и 28 пациенти на възраст от 13 до 17 години), приемащи амлодипин в доза между 1,25 и 20 mg, веднъж или два пъти дневно. При децата на възраст от 6 до 12 години и юношите на възраст 13-17 години типичният орален клирънс (CL/F) е съответно 22,5 и 27,4 l/час при мъжете и съответно 16,4 и 21,3 l/час при жените. Наблюдава се голяма вариабилност в експозицията. Данните при деца на възраст под 6 години са ограничени.

Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречната функция.

Налични са много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин с последващо увеличаване на AUC с приблизително 40-60%. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Алискирен

Карциногенният потенциал е оценен в хода на 2-годишно проучване при плъхове и 6-месечно трансгенно проучване при мишки. Не е установен карциногенен потенциал. Съобщените един случай на аденом на колона и един случай на аденокарцином на цекума при плъхове в дози от 1 500 mg/kg/дневно не са статистически значими. Въпреки, че алискирен има известен иритационен потенциал, границите на безопасност при хора при доза от 300 mg, установени в хода на проучване при здрави доброволци, се приемат за подходящи при 9-11 пъти нивата, въз основа на концентрациите във фецеса или 6 пъти въз основа на концентрациите в лигавицата в сравнение с 250 mg/kg/дневно при проучването за канцерогенност при плъхове.

Алискирен няма никакъв мутагенен потенциал при *in vitro* и *in vivo* проучвания за мутагенност. Тестовите включват *in vitro* тестове с бактериални клетки и клетки от бозайник, и *in vivo* изследвания при плъхове.

Проучванията за репродуктивна токсичност с алискирен не показват никакви данни за ембрио-фетална токсичност или тератогенност в дози до 600 mg/kg/дневно при плъхове и 100 mg/kg/дневно при зайци. Фертилитетът, пренаталното развитие и постнаталното развитие не са засегнати при плъхове в дози до 250 mg/kg/дневно. Дозите при плъхове и зайци осигуряват системна експозиция съответно 1 до 4 и 5 пъти по-висока от максималната препоръчвана доза при хора (300 mg).

Фармакологичните проучвания за безопасност не показват нежелани ефекти върху функциите на централната нервна система, дихателната или сърдечно-съдовата система. Находките при проучвания за токсичност при многократно приложение при животни потвърждават известния потенциал за локално дразнене или очакваните фармакологични ефекти на алискирен.

Ювенилни проучвания при животни

Проведено е проучване за токсичност при многократно прилагане при млади плъхове на възраст 8 дни, в продължение на 4 седмици, на алискирен, приложен в доза 30, 100 или 300 mg/kg/ден. Висока внезапна смъртност (в рамките на часове) и тежка заболяемост се наблюдават при приложение на 100 и 300 mg/kg/ден (превишаващи 2,3 и 6,8 пъти максималната препоръчителна доза при хора, изчислена на базата на mg/m^2 , имайки предвид 60 kg възрастен пациент) без да се установи причината за смъртта и възникващи без продромални признаци и симптоми. Отношението между леталната доза 100 mg/kg/ден и дозата при която не се наблюдават нежелани реакции (NOAEL) от 30 mg/kg/ден е неочаквано ниско.

Друго проучване за токсичност при многократно прилагане е проведено при млади плъхове на възраст 14 дни в продължение на 8 седмици, на алискирен, приложен в доза 30, 100 или 300 mg/kg/ден. Забавена смъртност се наблюдава при приложение на 300 mg/kg/ден (превишаваща 8,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора, изчислена на базата на mg/m^2 , имайки предвид 60 kg възрастен пациент) без да се установи причина за смъртта.

При оцелелите млади плъхове не се наблюдава повлияване на поведението и репродуктивната способност.

Плазмената експозиция на алискирен (AUC) при плъхове на възраст 8 дни е приблизително 4 пъти по-висока, отколкото при плъхове на възраст 14 дни при доза 100 mg/kg/ден. Плазмената експозиция на алискирен при плъховете на възраст 14 дни е между 85- и 387-пъти по-висока, отколкото при възрастни плъхове на възраст 64 дни.

Прведено е проучване при еднократно приложение при млади плъхове на възраст 14, 21, 24, 28, 31 или 36 дни. Не е наблюдавана смъртност или значима токсичност. Плазмената експозиция е приблизително 100 пъти по-висока при плъховете на възраст 14 дни и 3 пъти по-висока при плъховете на възраст 21 дни, отколкото при възрастните плъхове.

Проведено е механистично проучване за да се проучи връзката между възрастта, експозицията на алискирен и зрелостта на MDR1 и OATP2 експресията при плъхове. Резултатите показват, че свързаните с развитието промени в експозицията на алискирен корелират с онтогенезата на съзряването на транспортерите в йеюнума, черния дроб, бъбреците и мозъка.

Оценена е фармакокинетиката на алискирен при плъхове на възраст от 8 до 28 дни след интравенозно приложение на алискирен в доза 3 mg/kg. Клирънсът на алискирен се увеличава в зависимост от възрастта. Клирънсът при плъхове на възраст 8 или 14 дни е подобен, но на тази възраст клирънсът е само около 23% от клирънса при плъхове на възраст 21 дни и 16% от клирънса при плъхове на възраст 28 дни.

Тези проучвания показват, че прекомерната експозиция на алискирен (>400 пъти по-висока при плъховете на възраст 8 дни спрямо възрастните плъхове) и високата остра токсичност при младите плъхове се предизвиква от незрялост на MDR1 системата, което предполага, че при педиатрични пациенти с незряла MDR1 система съществува риск от свръхекспозиция на алискирен (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Амлодипин

Данните за безопасност на амлодипин са добре установени, както клинично, така и не-клинично.

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки – 64 дни и женски – 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза за хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни, с доза, сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени нива на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижена плътност на спермата и на броя зрели сперматиди и сертолиеви клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в храната в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки - подобна на, а при плъхове – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена на база mg/m²) е била близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват свързани с лекарството ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg

Rasilamlo

Предклиничните проучвания за безопасност показват, че комбинацията между алискирен и амлодипин се толерира добре при плъхове. Находките при 2- и 13-седмичните проучвания за перорална токсичност съответстват на тези при алискирен и амлодипин, при самостоятелно приложение на двете активни вещества. Не е наблюдавана нова токсичност или увеличаване на тежестта на токсичността, свързана с прилагането на някоя от съставките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Кросповидон

Повидон

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Покритие

Хипромелоza

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Талк

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

PVC/PCTFE – Alu блистери:
18 месеца

PA/Alu/PVC – Alu блистери:
18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu календарни блистери:
Единична опаковка, съдържаща 14, 28, 56, 98 таблетки
Групова опаковка, съдържаща 280 таблетки (20 опаковки по 14)

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu блистери:
Единична опаковка, съдържаща 30, 90 таблетки
Еднодозова опаковка (перфориран еднодозов блистер) съдържащ 56x1 таблетка
Групова опаковка на еднодозовата опаковка (перфориран еднодозов блистер) съдържащ 98x1 таблетка (2 опаковки по 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu календарни блистери:
Единична опаковка, съдържаща 14, 28, 56 таблетки
Групова опаковка, съдържаща 98 таблетки (2 опаковки по 49) и 280 таблетки (20 опаковки по 14)

Не всички видове опаковки и концентрации могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/686/029-042

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 април 2011

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 300 mg/10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (aliskiren) (като хемифумарат) и 10 mg амлодипин (amlodipine) (като безилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Кафяво-жълта, изпъкнала, овална таблетка със скосени ръбове и релефно, вдлъбнато означение “T12” от едната страна и “NVR” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rasilamlo е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол върху артериалното налягане при самостоятелно прилагане на алискирен или амлодипин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната доза Rasilamlo е една таблетка дневно.

Антихипертензивният ефект се проявява в рамките на 1 седмица и става почти максимален на 4-тата седмица. Ако не се постигне контрол върху артериалното налягане след 4 до 6 седмици лечение, дозата може да се титрира възходящо до максимална доза от 300 mg алискирен/10 mg амлодипин. Дозата трябва да се индивидуализира и адаптира в зависимост от клиничното повлияване на пациентите.

Rasilamlo може да се прилага с други антихипертензивни лекарствени продукти, с изключение на комбинация с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) или ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ), при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Дозировка при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с алискирен или амлодипин, прилагани като монотерапия

Rasilamlo 300 mg/10 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол върху артериалното налягане при самостоятелно прилагане на алискирен 300 mg или амлодипин 10 mg или с Rasilamlo 150 mg/10 mg или Rasilamlo 300 mg/5 mg.

Пациентите, при които се наблюдават дозолимитиращи нежелани реакции към някоя от двете съставки, могат да преминат на Rasilamlo, съдържащ по-ниска доза от съответната съставка за постигане на подобно понижение на артериалното налягане.

Препоръчва се индивидуално титриране по отношение на всяка една от двете съставки преди преминаване към фиксираната комбинация. Когато е подходящо от клинична гледна точка и като се имат предвид споменатите по-горе дозировки, може да се премине директно от монотерапия към фиксирана комбинация.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на първоначалната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (GFR съответно 89-60 ml/min/1,73 m² и 59-30 ml/min/1,73 m², вж. точки 4.4 и 5.2). Rasilamlo не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Чернодробно увреждане

Препоръки за дозиране на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не са установени. Фармакокинетиката на амлодипин не е проучвана при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на Rasilamlo при пациенти с чернодробно увреждане.

Хора в старческа възраст (над 65 години)

Опитът с Rasilamlo е ограничен, особено при пациенти на възраст 75 години и повече. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при такива пациенти. Препоръчителната начална доза на алискирен при пациенти в старческа възраст е 150 mg. При повечето пациенти в старческа възраст не се наблюдава клинично значимо допълнително понижение на артериалното налягане при увеличаване на дозата до 300 mg.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Rasilamlo при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Rasilamlo е противопоказан при деца от раждането до под 2 години и не трябва да се прилага при деца на възраст от 2 до под 6 години, от съображения за безопасност поради потенциална свръх експозиция на алискирен (вж. точки 4.3, 4.4, 5.2, и 5.3).

Начин на приложение

Перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели с малко вода. Rasilamlo трябва да се приема веднъж дневно с лека храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Едновременният прием с плодови сокове и/или напитки, съдържащи растителни екстракти (включително билкови чайове) трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към други дихидропиридинови производни.
- Анамнеза за ангиоедем при прием на алискирен.
- Вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).
- Едновременната употреба на алискирен с циклоспорин и итраконазол, два много мощни инхибитори на Р-глицопротеин (Р-gp), и на други мощни инхибитори на Р-gp (напр. хинидин) е противопоказана (вж. точка 4.5).
- Едновременната употреба на Rasilamlo с АСЕ инхибитор или АРБ е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).

- Обструкция на изхода на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.
- Деца от раждането до под 2 години (вж. точки 4.2 и 5.3).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

При поява на тежка и продължителна диария лечението с Rasilamlo трябва да се спре (вж. точка 4.8).

Подобно на други антихипертензивни лекарствени продукти прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемична болест на сърцето може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Хипотония, синкоп, инсулт, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) са съобщени при предразположени индивиди, особено ако се комбинират лекарствени продукти, които повлияват тази система (вж. точка 5.1). Поради това не се препоръчва двойното блокиране на РААС чрез комбиниране на алискирен с АСЕ инхибитор или АРБ. Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

Сърдечна недостатъчност

Калциевите антагонисти, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от появата на бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртността.

Няма налични данни относно сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост при прилагане на алискирен при пациенти със сърдечна недостатъчност (вж. точка 5.1).

Aliskiren трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с фуросемид или тораземид (вж. точка 4.5).

Риск от симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония може да възникне след започване на лечението с Rasilamlo, при следните случаи:

- Пациенти с изразен обемен дефицит или пациенти с изразен солеви дефицит (напр. такива приемащи високи дози диуретици) или
- Едновременна употреба на алискирен с други средства, повлияващи РААС.

Обемният или солевият дефицит трябва да се коригират преди прилагането на Rasilamlo, или лечението трябва да започне под непосредствено лекарско наблюдение. При лечение с Rasilamlo на пациентите с неусложнена хипертония, в хода на краткосрочни контролирани изпитвания, е наблюдавана ниска честота на хипотония (0,2%).

Бъбречно увреждане

Алискирен не е изследван в клинични проучвания при пациенти с хипертония и тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ или $1,70 \text{ mg/dl}$ за жени и $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ или $2,00 \text{ mg/dl}$ за мъже и/или изчислена $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), анамнеза за диализа, нефротичен синдром или реновасална хипертония. Rasilamlo не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система е необходимо повишено внимание при прилагане на Rasilamlo в присъствието на предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност фактори, като например хиповолемия (напр. поради кръвозагуба, тежка или продължителна диария, продължително повръщане и др.), сърдечно заболяване, чернодробно заболяване, захарен диабет или бъбречно заболяване. По време на пост-маркетинговия опит се съобщава за случаи на остра бъбречна недостатъчност, обратима при преустановяване на лечението, при рискови пациенти, получаващи алискирен. При поява на някакви признаци на бъбречна недостатъчност, приемът на алискирен трябва незабавно да се преустанови.

При постмаркетинговия опит с алискирен е наблюдавано повишаване на серумния калий, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително нивата на серумните електролити.

Чернодробно увреждане

Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране. Необходимо е повишено внимание при прилагане на Rasilamlo при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Подобно на останалите вазодилататори, при пациентите страдащи от аортна или митрална стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия, е показано особено повишено внимание.

Стеноза на бъбречната артерия

Няма налични контролирани клинични данни за употребата на Rasilamlo при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия, или със стеноза на артерия на единствен бъбрек. Въпреки това, както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, налице е повишен риск от бъбречна недостатъчност, включително остра бъбречна недостатъчност, при лечение на пациенти със стеноза на бъбречната артерия с алискирен. Поради тази причина, при такива пациенти е необходимо повишено внимание. При възникване на бъбречна недостатъчност, лечението трябва да се преустанови.

Анафилактични реакции и ангиоедем

При постмаркетинговия опит са наблюдавани анафилактични реакции по време на лечението с алискирен (вж. точка 4.8). Както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, при пациентите, лекувани с алискирен се съобщава за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика).

При част от тези пациенти съществува анамнеза за развитие на ангиоедем или на симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем, дължащи се в част от случаите на употребата на други лекарства, способни да предизвикат появата на ангиоедем, включително инхибитори на РААС (инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин рецепторни блокери) (вж. точка 4.8).

При постмаркетинговия опит се съобщава за случаи на ангиоедем или ангиоедем-подобни реакции при едновременно прилагане на алискирен с ACE инхибитори или АРБ (вж. точка 4.8).

Необходимо е специално внимание при пациенти с предиспозиция към хиперсензитивност.

Пациентите с анамнеза за ангиоедем могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем по време на лечението с алискирен (вж. точки 4.3 и 4.8). Необходимо е повишено внимание при предписването на алискирен на пациенти с анамнеза за ангиоедем и такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението (вж. точка 4.8) и особено при започване на лечението.

При развитие на анафилактични реакции или ангиоедем е необходимо незабавно преустановяване на приема на Rasilamlo, провеждане на подходяща терапия и проследяване до пълно и трайно отзвучаване на възникналите признаци и симптоми. Пациентите трябва да бъдат информирани, че трябва да съобщават на лекарите за появата на всякакви признаци, предполагащи наличие на алергична реакция, по-специално затруднения в дишането или преглъщането, оток в областта на лицето, крайниците, очите, устните или езика. При засягане на езика, глотиса и ларинкса трябва да се приложи адреналин. В допълнение, необходимо е да се вземат мерки за поддържане на свободни дихателни пътища.

Педиатрична популация

Алискирен е субстрат на *P-глицопротеин* (P-gr) и поради тази причина е възможна свръхекспозиция при деца с незряла P-gr лекарствена транспортерна система. Възрастта, в която транспортерната система съзрява не може да бъде определена (вж. точки 5.2 и 5.3). Следователно, Rasilamlo е противопоказан при деца от раждането до под 2 години и не трябва да се прилага при деца на възраст от 2 до под 6 години.

Данните свързани с безопасността от фармакокинетично проучване на алискирен, приложен като лечение при 39 деца с хипертония, на възраст от 6 до под 18 години са ограничени (вж. точки 4.8 и 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Информация за взаимодействия на Rasilamlo

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на Rasilamlo с други лекарствени продукти. Поради тази причина в този раздел са представени известните взаимодействия с други лекарствени продукти на отделните активни вещества.

При здрави доброволци едновременното прилагане на алискирен и амлодипин не води до значими промени в стационарно състояние по отношение на фармакокинетичната експозиция (AUC) и максималната концентрация (C_{max}) на нито една от двете съставки.

Информация относно взаимодействията на алискирен

Противопоказан (вж. точка 4.3)

- *Мощни инхибитори на P-gr*

Проучване за лекарствени взаимодействия с единична доза при здрави доброволци е показало, че циклоспорин (200 и 600 mg) повишава C_{max} на алискирен 75 mg приблизително 2,5 пъти и AUC приблизително 5 пъти. Повишението може да е по-високо при по-високи дози алискирен. При здрави доброволци итраконазол (100 mg) повишава AUC и C_{max} на алискирен (150 mg) съответно 6,5 и 5,8 пъти. Поради тази причина едновременната употреба на алискирен и мощни инхибитори на P-gr е противопоказана (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва (вж. точка 4.2)

- *Плодови сокове и напитки, съдържащи растителни екстракти*

Прилагането на плодов сок с алискирен води до понижаване на AUC и C_{max} на алискирен. Едновременното прилагане на сок от грейпфрут с алискирен 150 mg води до 61% понижение на AUC на алискирен, а едновременното прилагане с алискирен 300 mg води до 38% понижение на AUC на алискирен. Едновременното прилагане на портокалов или ябълков сок с алискирен 150 mg води съответно до намаляване с 62% на AUC на алискирен или до намаляване с 63% на AUC на алискирен. Това намаляване вероятно се дължи на инхибиране от съставките на плодвия сок на усвояването на алискирен, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид, в гастроинтестиналния тракт. Следователно, поради опасността от неуспех на лечението, Rasilamlo не трябва да се приема едновременно с плодов сок. Влиянието на напитки, съдържащи растителни екстракти, (включително билкови чайове) върху абсорбцията на алискирен, не е изследвано. Независимо от това, в плодовете, зеленчуците и много други растителни продукти, са широко застъпени съединения, потенциално инхибиращи усвояването на алискирена, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид. Поради тази причина напитките, съдържащи растителни екстракти, включително плодови чайове не трябва да се приемат заедно с Rasilamlo.

Двойно блокиране на РААС с алискирен, АРБ или АСЕ инхибитори

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, АРБ или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, инсулт, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение

- *Взаимодействия с P-gr*

При предклинични проучвания е установено, че MDR1/Mdr1a/b (P-gr) е главната ефлуксна система, включена в чревната абсорбцията и жлъчната екскреция на алискирен (вж. точка 5.2). В клинично проучване, рифампицин, който е индуктор на P-gr, намалява бионаличността на алискирен с около 50%. Други индуктори на P-gr (жълт кантарион) също могат да понижат бионаличността на алискирен. Въпреки че това не е изследвано за алискирен, се знае, че P-gr регулира тъканното усвояване на редица субстрати и инхибиторите на P-gr могат да повишат съотношението тъканна към плазмена концентрация. Поради тази причина инхибиторите на P-gr могат да доведат до повишаване на тъканните нива в по-голяма степен отколкото на плазмените нива. Потенциалът за лекарствени взаимодействия на P-gr мястото по всяка вероятност ще зависи от степента на инхибиране на този транспортер.

- *Умерени инхибитори на P-gr*

Едновременното прилагане на кетоконазол (200 mg) или верапамил (240 mg) с алискирен (300 mg) води до увеличаване, съответно със 76% или 97% на AUC на алискирен. Очаква се промяната в плазмените нива на алискирен в присъствието на кетоконазол или верапамил да бъде в диапазона, който би се постигнал, ако дозата на алискирен се удвои; в контролирани клинични проучвания е установено, че дози на алискирен до 600 mg или два пъти най-високата препоръчителна терапевтична доза, се понасят добре. Предклиничните проучвания показват, че едновременното прилагане на алискирен и кетоконазол увеличава стомашно-чревната абсорбция и намалява жлъчната екскреция на алискирен. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен едновременно с кетоконазол, верапамил или други умерени инхибитори на P-gr (кларитромицин, телитромицин, еритромицин, амиодарон).

- *Лекарствени продукти, повлияващи нивото на серумния калий*

Едновременното приложение с други лекарства, повлияващи РААС, НСПВС или средства, повишаващи нивата на серумния калий (напр. калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий. Препоръчва се повишено внимание, ако едновременното приложение със средства, повлияващи нивата на серумния калий, се счита за необходимо.

- *Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)*

Както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, НСПВС могат да понижат антихипертензивния ефект на алискирен. При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст) прилагането на алискирен едновременно с НСПВС може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително е възможно възникване на остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Поради тази причина при комбиниране на алискирен с НСПВС е необходимо повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст.

- *Фуросемид и тораземид*

Едновременното перорално приложение на алискирен и фуросемид не повлиява фармакокинетиката на алискирен, но понижава експозицията на фуросемид с 20-30% (ефектът на алискирен върху фуросемид, приложен интрамускулно или интравенозно, не е проучен). При многократно прилагане на фуросемид (60 mg/ден), едновременното приложение с алискирен (300 mg/ден), при пациенти със сърдечна недостатъчност, води до намаляване на екскрецията на натрий в урината и количеството на отделената урина, през първите 4 часа, съответно с 31% и 24%, спрямо прилагането на фуросемид самостоятелно. Средното тегло на пациентите, лекувани едновременно с фуросемид и 300 mg алискирен (84,6 kg) е по-високо от теглото на пациентите, лекувани само с фуросемид (83,4 kg). При прилагането на алискирен 150 mg/ден се наблюдават по-малки промени във фармакокинетиката и ефикасността на фуросемид.

Наличните клинични данни не налагат използването на по-високи дози тораземид при едновременно приложение с алискирен. Известно е, че бъбречната екскреция на тораземид се медира от транспортери на органични аниони (OATs). Алискирен се екскретира в много малка степен чрез бъбреците и само 0,6% от дозата на алискирен може да бъде открита в урината след перорално приложение (вж. точка 5.2). Независимо от това, тъй като алискирен е субстрат за транспортиращите органични аниони полипептиди 1 A2 (OATP1A2) (вж. взаимодействия с инхибитори на транспортиращите органични аниони полипептиди (OATP)), е възможно алискирен да намали плазмената експозиция на тораземид, като повлияе процеса на абсорбция.

По тази причина при пациенти, лекувани едновременно с алискирен и перорален фуросемид или тораземид, се препоръчва проследяване на ефекта на фуросемид или тораземид, при започване и коригиране на лечението с фуросемид, тораземид или алискирен, за да се избегнат промени в обема на екстрацелуларната течност и възможни ситуации на обемно натоварване (вж. точка 4.4).

- *Варфарин*

Ефектите на алискирен върху фармакокинетиката на варфарин не са оценявани.

- *Взаимодействия с храна*

Храните (с ниско или високо съдържание на мазнини) значително понижават абсорбцията на алискирен (вж. точка 4.2). Наличните клинични данни не предполагат наличие на адитивен ефект на различните видове храни и/или напитки. Все пак, потенциалът за намаляване на бионаличността на алискирен поради този адитивен ефект не е проучен и поради тази причина не може да се изключи. Едновременното прилагане на алискирен с плодов сок или напитки, съдържащи растителни екстракти, включително плодови чайове, трябва да се избягва.

Липса на взаимодействия

- Веществата, които са изпитвани в клинични фармакокинетични проучвания на алискирен включват аценокумарол, атенолол, цефекоксид, пиоглитазон, алопуринол, изозорбит-5-мононитрат и хидрохлортиазид. Не са установени взаимодействия.
- Едновременното приложение на алискирен и метформин ($\downarrow 28\%$), амлодипин ($\uparrow 29\%$) или циметидин ($\uparrow 19\%$) води до промяна между 20% и 30% в $C_{\max}$ и AUC на алискирен. При прилагане с аторвастатин, AUC и $C_{\max}$ на алискирен в стационарно състояние се повишават с 50%. Едновременното приложение на алискирен няма значимо влияние върху фармакокинетиката на аторвастатин, метформин и амлодипин. В резултат на това не е необходима корекция на дозата на алискирен или на тези лекарствени продукти при едновременно приложение.
- Бионаличността на дигоксин и верапамил може слабо да се понижи от алискирен.

- *Взаимодействия с CYP450*

Алискирен не инхибира CYP450 изоензимите (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A). Алискирен не индуцира CYP3A4. Поради тази причина не се очаква алискирен да повлияе системната експозиция на вещества, които инхибират, индуцират или се метаболизират от тези ензими. Алискирен се метаболизира в минимална степен от цитохром P450 ензимите, следователно не се очакват взаимодействия вследствие инхибиране или индукция на CYP450 изоензимите. Инхибиторите на CYP3A4 обаче често повлияват и P-гр. Поради тази причина може да се очаква увеличена експозиция на алискирен при едновременно прилагане с CYP3A4 инхибитори, които инхибират и P-гр (вж. другите препратки за P-гр в точка 4.5).

- *P-гр субстрати или слаби инхибитори*

Не са наблюдавани значими взаимодействия с атенолол, дигоксин, амлодипин или циметидин. При прилагане с аторвастатин (80 mg), AUC и $C_{\max}$ на алискирен (300 mg) в стационарно състояние се увеличават с 50%. При опитни животни е доказано, че P-гр е основен фактор, определящ бионаличността на алискирен. Поради тази причина, индуктори на P-гр (жълт кантарион, рифампицин) биха могли да понижат бионаличността на алискирен.

- *Инхибитори на транспортиращи органични аниони полипептиди (OATP)*

Предклиничните проучвания показват, че алискирен може да бъде субстрат на транспортиращи органични аниони полипептиди. Поради тази причина съществува потенциална възможност за взаимодействия между инхибитори на OATP и алискирен, при едновременно приложение (вж. „Взаимодействие с плодов сок“).

Информация относно взаимодействията на амлодипин

Повлияване на амлодипин от други лекарствени продукти

Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение

- СYP3A4 инхибитори

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени СYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.

- СYP3A4 индуктори

Няма налични данни относно ефекта на СYP3A4 индукторите върху амлодипин.

Едновременната употреба на СYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, *Hypericum perforatum*) може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва внимателно едновременно с СYP3A4 индуктори.

- Сок от грейпфрут

Не се препоръчва едновременната употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

- Дантролен (инфузия)

При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.

Влияние на амлодипин върху други лекарствени продукти

- Ефектът на понижаване на артериалното налягане на амлодипин се добавя към понижавашите артериалното налягане ефекти на другите антихипертензивни лекарствени продукти.

- Многократното приложение на амлодипин 10 mg едновременно със симвастатин 80 mg повишава със 77% експозицията на симвастатин спрямо самостоятелното приложение на симвастатин. Препоръчва се намаляване на дозата на симвастатин до 20 mg дневно при пациентите на лечение с амлодипин.

Липса на взаимодействия

- В клиничните проучвания за лекарствени взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Медицинските специалисти, предписващи Rasilamlo, трябва да информират жените с детероден потенциал относно потенциалните рискове по време на бременността. При планиране на бременност трябва предварително да се премине към алтернативно, по-подходящо антихипертензивно лечение, тъй като Rasilamlo не трябва да се прилага при жени, които планират да забременеят.

Бременност

Няма данни за употребата на алискирен при бременни жени. Алискирен не е тератогенен при плъхове и зайци (вж. точка 5.3). Други вещества, които директно въздействат на РААС са свързани със сериозни фетални малформации и неонатална смърт. Както всяко лекарство, което директно взаимодейства с РААС, алискирен не трябва да се използва по време на първия триместър на бременността или при жени, които планират да забременеят и е противопоказан по време на втория и третия триместър (вж. точка 4.3).

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена.

Репродуктивните проучвания при плъхове не показват наличие на токсичност, с изключение на по-късната дата на раждане и удължаване на акта на раждане при дози, превишаващи 50 пъти максималната препоръчителна доза при хора (вж. точка 5.3). Употребата по време на бременност се препоръчва единствено когато няма по-безопасно алтернативно лечение или когато заболяването само по себе си крие по-висок риск за майката и плода.

Rasilamlo не трябва да се прилага през първия триместър на бременността. Rasilamlo е противопоказан през втория и третия триместър (вж. точка 4.3).

При установяване на бременност по време на лечението, приемът на Rasilamlo трябва да се преустанови незабавно.

Кърмене

Не е известно дали алискирен и/или амлодипин се екскретират в кърмата. Алискирен се секретира в млякото на лактиращи плъхове.

Поради наличието на незадоволителна/ограничена информация относно екскрецията на алискирен и амлодипин в кърмата при хора или млякото при животни, не може да се изключи съществуването на риск за новородените/кърмачетата. Поради тази причина употребата на Rasilamlo при жени, които кърмят не е препоръчителна.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се прилага терапията с Rasilamlo, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват клинични данни относно фертилитета при употребата на Rasilamlo.

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките (вж. точка 5.3). Фертилитетът при плъхове не е бил повлиян при прилагане на алискирен в дози до 250 mg/kg/ден (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че по време на приема на Rasilamlo понякога могат да се появят замаяност или умора.

Амлодипин може да повлиява в малка степен или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи амлодипин, страдат от замаяност, главоболие или гадене, е възможно способността им за реагиране да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на Rasilamlo, представен по-долу, се основава на клиничните проучвания, проведени с Rasilamlo, и познатия профил на безопасност на отделните съставки алискирен и амлодипин. Информацията относно профила на безопасност на Rasilamlo при пациенти на възраст 75 години и повече е ограничена.

Най-честите нежелани реакции на Rasilamlo са хипотония и периферни отоци. Нежеланите реакции съобщени по-рано при някои от съставките на Rasilamlo (алискирен и амлодипин) и включени в списъка на нежелани реакции, под формата на таблици, могат да възникнат и при Rasilamlo.

Таблично представяне на нежеланите реакции:

Нежеланите реакции са изброени по честота, най-честите първи, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежеланите реакции, наблюдавани при прием на Rasilamlo или при монотерапия с една от двете му съставки, са включени по-долу. За нежелените реакции, наблюдавани при повече от една от съставките във фиксираната дозова комбинация, в таблицата по-долу е описана най-високата честота.

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки	Левкопения ^{am} , тромбоцитопения ^{am}
Нарушения на имунната система	
Редки	Анафилактични реакции ^a , реакции на свръхчувствителност ^a
Много редки	Алергични реакции ^{am}
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки	Хипергликемия ^{am}
Психични нарушения	
Нечести	Безсъние ^{am} , промени в настроението (включително тревожност) ^{am} , депресия ^{am}
Редки	Обърканост ^{am}
Нарушения на нервната система	
Чести	Сънливост ^{am} , главоболие (особено при започване на лечението) ^{am}
Нечести	Тремор ^{am} , дисгеузия ^{am} , синкоп ^{am} , хипоестезия ^{am} , парестезия ^{am}
Много редки	Хипертония ^{am} , периферна невропатия ^{am}
Нарушения на очите	
Нечести	Зрителни нарушения (включително диплопия) ^{am}
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Тинитус ^{am}
С неизвестна честота	Вертиго ^a

Сърдечни нарушения	
Чести	Замаяност ^{a,am} , сърцебиене ^{a,am} , периферни отоци ^{c,a,am*}
Много редки	Миокарден инфаркт ^{am} , аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене) ^{am}
Съдови нарушения	
Чести	Почервявяване ^{am} , хипотония ^{c,a,am}
Много редки	Васкулит ^{am}
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Диспнея ^{a, am} , ринит ^{am} , кашлица ^{a,am}
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Диария ^a , коремна болка ^{am} , гадене ^{a,am}
Нечести	Повръщане ^{a,am} , диспепсия ^{am} , нарушена чревна перисталтика (включително диария и запек) ^{am} , сухота в устата ^{am}
Много редки	Панкреатит ^{am} , гастрит ^{am} , хипертрофия на венците ^{am}
Хепатобилиарни нарушения	
Много редки	Хепатит ^{a,am} , жълтеница ^{a,am} , повишение на чернодробните ензими (предимно в съчетание с холестаза) ^{am}
С неизвестна честота	Чернодробно заболяване ^{a,**} , чернодробна недостатъчност ^{a,***}
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително синдром на Stevens-Johnson ^a , токсична епидермална некролиза (ТЕН) ^a , реакции на устната лигавица ^a , обрив ^{a,am} , сърбеж ^{a,am} , уртикария ^{a,am} , алоpecia ^{am} , пурпура ^{am} , промяна в цвета на кожата ^{am} , хиперхидроза ^{am} , екзантем ^{am}
Редки	Ангиоедем ^a , еритем ^a
Много редки	Еритема мултиформе ^{am} , ексфолиативен дерматит ^{am} , синдром на Stevens-Johnson ^{am} , едем на Quincke ^{am} , фоточувствителност ^{am}
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия ^{a,am} , оток на глезените ^{am}
Нечести	Миалгия ^{am} , мускулни крампи ^{am} , болка в гърба ^{am}
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Остра бъбречна недостатъчност ^a , бъбречно увреждане ^a , микционни нарушения ^{am} , никтурия ^{am} , повишена честота на уриниране ^{am}
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	Импотентност ^{am} , гинекомастия ^{am}

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Умора ^{am}
Нечести	Болка в гърдите ^{am} , астения ^{am} , болка ^{am} , отпадналост ^{am}
Изследвания	
Чести	Хиперкалиемия ^a
Нечести	Повишаване на чернодробните ензими ^a , повишаване на теглото ^{am} , понижаване на теглото ^{am}
Редки	Понижаване на хемоглобина ^a , понижаване на хематокрита ^a , повишаване на креатинина в кръвта ^a
С неизвестна честота	Хипонатриемия ^a

^c Нежелана реакция, наблюдавана при Rasilamlo;

^a Нежелана реакция, наблюдавана при монотерапия с алискирен;

^{am} Нежелана реакция, наблюдавана при монотерапия с амлодипин;

* Периферните отоци са познати, дозозависима нежелана реакция на амлодипин, за която се съобщава също така и при постмаркетинговия опит с алискирен. Най-често съобщаваната нежелана реакция на Rasilamlo по време на клиничните изпитвания е била периферни отоци, възниквала е с честота по-ниска или равна на тази при съответната доза амлодипин, но по-висока от тази при съответната доза алискирен.

** Изолирани случаи на чернодробни нарушения, с клинични симптоми и лабораторни данни за по-изразена чернодробна дисфункция.

*** Включително един случай на 'фулминантна чернодробна недостатъчност', съобщен по време на постмаркетинговия опит, при който не може да се изключи причинно-следствена връзката с приема на алискирен.

Допълнителна информация за отделните съставки

Нежелани реакции, наблюдавани при някои от отделните съставки могат да възникнат и при Rasilamlo, въпреки че не са наблюдавани по време на клиничните изпитвания.

Алискирен

Описание на избрани нежелани реакции:

По време на лечението с алискирен са наблюдавани реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и ангиоедем.

В хода на контролираните клинични проучвания, ангиоедем и реакции на свръхчувствителност възникват рядко при терапия с алискирен, с честота, сравнима с тази при лечение с плацебо или със сравнителните лекарствени продукти.

При постмаркетинговия опит също се съобщава за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличие на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика). Част от засегнатите пациенти имат анамнеза за ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличие на ангиоедем, които в част от случаите са били свързани с прилагането на лекарствени продукти, за които е известно, че водят до развитие на ангиоедем, включително инхибитори на РААС (АСЕ инхибитори или АРБ).

При постмаркетинговия опит се съобщава за случаи на ангиоедем или ангиоедем-подобни реакции при едновременно прилагане на алискирен с АСЕ инхибитори или АРБ.

При постмаркетинговия опит също има съобщения за случаи на реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции (вж. точка 4.4).

При поява на някакви признаци, предполагащи развитието на реакция на свръхчувствителност/ангиоедем (по-специално затруднено дишане или преглъщане, обрив, сърбеж, уртикария или подуване на лицето, крайниците, очите, устните и/или езика, замаяност), пациентите трябва да преустановят терапията и да се свържат с лекар (вж. точка 4.4).

При постмаркетинговия опит се съобщава за артралгия. В някои случаи артралгията се проявява като част от реакция на свръхчувствителност.

По време на постмаркетинговия опит има съобщения за случаи на бъбречна дисфункция и остра бъбречна недостатъчност при рискови пациенти (вж. точка 4.4).

Изследвания

При контролирани клинични проучвания, клинично значимите промени в стандартните лабораторни показатели са нечесто свързани с приложението на алискирен. При клинични проучвания при пациенти с хипертония, алискирен няма клинично значими ефекти върху общия холестерол, липопротеините с висока плътност (HDL-C), триглицеридите на гладно, кръвната захар на гладно и пикочната киселина.

Хемоглобин и хематокрит: Наблюдавано е леко понижаване в стойностите на хемоглобина и хематокрита (средно понижаване съответно с 0,05 mmol/l и 0,16 обемни процента). Нито един пациент не прекратява лечението поради анемия. Този ефект се наблюдава и при други лекарствени продукти, действащи върху РААС, като ACE инхибитори и АРБ.

Серумен калий: Наблюдавано е повишаване на нивото на серумния калий при алискирен, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или НСПВС. В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително серумните електролити.

Педиатрична популация

Въз основа на ограниченото количество данни за безопасност, получени в хода на фармакокинетично проучване на алискирен, прилаган за лечение при 39 деца с хипертония на възраст 6-17 години, честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца се очаква да бъдат подобни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти с хипертония. Като и при останалите РААС блокери, главоболието е честа нежелана реакция при деца, лекувани с алискирен.

Амлодипин

Съобщавани са отделни случаи на екстрапирамиден синдром.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Липсва опит с предозиране Rasilamlo. Най-вероятната проява на предозиране с Rasilamlo би била хипотония, свързана с антихипертензивния ефект на алискирен и амлодипин.

Най-вероятната проява на предозиране с алискирен би била хипотония, свързана с антихипертензивния ефект на алискирен.

Наличните данни за амлодипин показват, че тежко предозиране би могло да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. При амлодипин се съобщава за случаи на изразена и потенциално пролонгирана системна хипотония, включително шок с фатален изход.

Лечение

При поява на симптоматична хипотония по време на лечението с Rasilamlo трябва да се започне поддържащо лечение.

Клинично значимата хипотония вследствие предозиране с амлодипин се нуждае от активно подпомагане на сърдечно-съдовата система, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и внимание за обема на циркулиращите течности и отделената урина.

Вазоконстрикторите могат да бъдат полезни за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, при липса на противопоказания за тяхната употреба. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

Стомашният лаваж също би бил полезен в някои случаи. Установено е, че при здрави доброволци прилагането на активен въглен в рамките на 2 часа след приема на амлодипин 10 mg намалява степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с протеините, е малко вероятно хемодиализата да бъде от полза.

При проучване при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване (КСБЗ), провеждащи хемодиализа, диализният клирънс на алискирен е нисък (<2% от пероралния клирънс). Следователно, диализата не е подходяща за лечение на предозиране на алискирен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, инхибитор на ренина, АТС код: C09XA53

Rasilamlo обединява две антихипертензивни средства с допълващ се механизъм за постигане на контрол върху артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: алискирен принадлежи към класа на директните ренинови инхибитори, а амлодипин принадлежи към класа на калциевите антагонисти.

Rasilamlo

Прилагането на комбинирано лечение с алискирен и амлодипин се основава на механизма на действие на двата лекарствени продукта върху различни, но допълващи се системи за регулиране на артериалното налягане. Калциевите антагонисти действат като предотвратяват навлизането на калций в гладкомускулните клетки в съдовата стена, като по този начин предотвратяват съкращаването на гладкомускулните клетки и вазоконстрикцията. Рениновите инхибитори потискат ензимната активност на ренина и по този начин блокират образуването на ангиотензин II, главната ефекторна молекула на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС). Ангиотензин II предизвиква вазоконстрикция и реабсорбция на натрий и вода. Така амлодипин директно инхибира вазоконстрикцията и намалява съдовата резистентност, докато алискирен, контролирайки производството на ангиотензин II, може също да инхибира вазоконстрикцията, но освен това измества водния и натриевия баланс към необходимите за нормотензивно състояние нива. Комбинираното действие на алискирен и амлодипин върху тези два основни фактора, регулиращи артериалното налягане (вазоконстрикцията и РААС-медираните хипертензивни ефекти), води до по-ефективен антихипертензивен ефект, отколкото наблюдавания при монотерапиите.

Rasilamlo е проучван в редица активно и плацебо контролирани изпитвания и дългосрочни изпитвания, включващи общо 5 570 пациенти с лека до умерена хипертония (диастолно артериално налягане между 90 mmHg и 109 mmHg).

При пациенти с хипертония, непостигнали контрол върху артериалното налягане при прилагане на отделните съставки като монотерапия, прилагането на Rasilamlo веднъж дневно осигурява дозозависимо, клинично значимо понижение както на систолното, така и на диастолното артериално налягане.

Когато се прилага при пациенти, непостигнали контрол върху артериалното налягане с алискирен или амлодипин, Rasilamlo след еднosedмично лечение води до по-голямо понижение на артериалното налягане, отколкото монотерапиите с двете му съставки, а близък до максималния ефект се постига след четириседмично лечение.

В проучване при 820 рандомизирани пациенти, непостигнали задоволителен отговор при лечение с алискирен 300 mg, комбинацията алискирен/амлодипин 300 mg/10 mg води до средно понижение на систолното/диастолното артериално налягане от 18,0/13,1 mmHg, което е значително по-голямо от постигнатото с алискирен 300 mg, прилаган като монотерапия. Комбинацията в доза 300 mg/5 mg също показва статистически значимо по-голямо понижение на артериалното налягане, отколкото постигнатото с алискирен 300 mg, прилаган като монотерапия. В подпроучване при 584 пациенти, комбинацията алискирен/амлодипин води до допълнително понижение на систолното/диастолното артериално налягане със 7,9/4,8 mmHg и 11,7/7,7 mmHg съответно за 300/5 mg и 300/10 mg спрямо алискирен 300 mg (подпроучването включва пациенти без големи отклонения в стойностите на артериалното налягане, дефинирани като разлика в систолното артериално налягане (САН) ≥ 10 mmHg в началото или в края на проучването).

В проучване при 847 рандомизирани пациенти, непостигнали задоволителен отговор при лечение с амлодипин 10 mg, комбинацията алискирен/амлодипин 150 mg/10 mg и 300 mg/10 mg води до средно понижение на систолното/диастолното артериално налягане съответно с 11,0/9,0 mmHg и 14,4/11,0 mmHg, което е статистически значимо по-голямо от постигнатото с амлодипин 10 mg, прилаган като монотерапия. В подпроучване при 549 пациенти, комбинацията алискирен/амлодипин води до допълнително понижение на систолното/диастолното артериално налягане с 4,0/2,2 mmHg и 7,6/4,7 mmHg съответно за 150/10 mg и 300/10 mg спрямо амлодипин 10 mg (подпроучването включва пациенти без големи отклонения в стойностите на артериалното налягане, дефинирани като разлика в систолното артериално налягане (САН) ≥ 10 mmHg в началото или в края на проучването).

В проучване при 545 рандомизирани пациенти, непостигнали задоволителен отговор при лечение с амлодипин 5 mg, комбинацията алискирен 150 mg/амлодипин 5 mg постига по-голямо понижение на артериалното налягане, отколкото постигнатото при пациентите останали на амлодипин 5 mg.

В 8-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано факторално проучване с успоредни групи при 1 688 рандомизирани пациенти с лека до умерена хипертония лечението с Rasilamlo в дози от 150 mg/5 mg до 300 mg/10 mg води до дозозависимо, клинично значимо понижение на средното артериално налягане (сistolно/диастолно) в диапазона между 20,6/14,0 mmHg и 23,9/16,5 mmHg, съответно, спрямо постигнатото понижение от 15,4/10,2 mmHg за алискирен 300 mg, 21,0/13,8 mmHg за амлодипин 10 mg и 6,8/5,4 mmHg за плацебо в популация от пациенти със средно изходно артериално налягане 157,3/99,7 mmHg. Налице е статистическа значимост спрямо плацебо и алискирен при всички дози. Постигнатото с комбинацията понижение на артериалното налягане се задържа през целия 24-часов дозов интервал. В подпроучване при 1 069 пациенти Rasilamlo понижава средното артериално налягане (сistolно/диастолно) в диапазона между 20,6/13,6 mmHg и 24,2/17,3 mmHg (подпроучването включва пациенти без големи отклонения в стойностите на артериалното налягане, дефинирани като отклонение в систолното артериално налягане (САН) ≥ 10 mmHg в началото или в края на проучването).

Безопасността на Rasilamlo е оценена в хода на проучвания с продължителност до една година.

Влиянието на Rasilamlo върху общата и сърдечно-съдовата смъртност, както и върху сърдечно-съдовата заболяемост и увредата на прицелните органи все още е неизвестно.

Rasilamlo е прилаган при над 2 800 пациенти по време на клинични изпитвания, включително при 372 пациенти в продължение на година и повече. Лечението с Rasilamlo в дози до 300 mg/10 mg има като цяло честота на нежелани реакции подобна на тази отделните съставки, прилагани като монотерапия. Появата на нежелани събития не показва никаква връзка с пола, възрастта, индексът на телесна маса, расата или етническата принадлежност. Не са наблюдавани нови нежелани реакции, които да възникват при Rasilamlo освен вече познатите, свързани със съответните монотерапии. В едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 1 688 пациенти с лека или умерена хипертония, спиране на терапията поради появата на нежелано събитие се наблюдава при 1,7% от пациентите на лечение с Rasilamlo спрямо 1,5% от пациентите на лечение с плацебо.

Алискирен

Алискирен е перорално активен, непептиден, мощен и селективен директен инхибитор на човешкия ренин.

Чрез инхибиране на ензима ренин, алискирен инхибира РААС на мястото на активиране, като блокира преобразуването на ангиотензиноген до ангиотензин I и понижава нивата на ангиотензин I и ангиотензин II. Докато другите лекарствени продукти, които инхибират РААС (АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ)), предизвикват компенсаторно покачване на плазмената ренинова активност (ПРА), лечението с алискирен понижава плазмената ренинова активност (ПРА) при пациенти с хипертония с приблизително 50 до 80%. Подобно понижаване е установено при комбиниране на алискирен с други антихипертензивни лекарствени продукти. Клиничните последиствия от разликите в ефекта върху ПРА не са известни до момента.

Хипертония

При пациенти с хипертония, еднократното дневно приложение на алискирен в дози от 150 mg и 300 mg води до доза-зависимо понижаване, както на систолното, така и на диастолното артериално налягане, което се запазва през целия 24-часов дозов интервал (запазвайки благоприятния си ефект в ранните сутрешни часове) със средно съотношение на пиковата към най-ниската плазмена концентрация при диастолно повлияване до 98% за дозата от 300 mg. 85 до 90% от максималния ефект на понижаване на артериалното налягане се наблюдава след 2 седмици. Ефектът на понижаване на артериалното налягане се запазва по време на продължително лечение и не зависи от възрастта, пола, индекса на телесна маса и етническата принадлежност. Алискирен е изпитван при 1 864 пациенти на възраст 65 години или по-възрастни и при 426 пациенти на възраст 75 години или по-възрастни.

Проучванията при монотерапия с алискирен са показали ефекти на понижаване на артериалното налягане, сравними с тези при други класове антихипертензивни лекарствени продукти в това число АСЕ инхибитори и АРБ. В сравнение с диуретик (хидрохлортиазид – ХХТЗ), алискирен 300 mg понижава систолното/диастолното артериално налягане с 17,0/12,3 mmHg, в сравнение с 14,4/10,5 mmHg при ХХТЗ 25 mg, след 12-седмично лечение.

Има проучвания на комбинирана терапия с алискирен добавен към диуретика хидрохлортиазид и бета-блокera атенолол. Тези комбинации са толерирани добре. Алискирен индуцира адитивен ефект на понижаване на кръвното налягане, когато се добави към хидрохлортиазид.

Ефикасността и безопасността на алискирен-базирана терапия са сравнени с тези на рамиприл-базирана терапия в хода на 9-месечно неинфериорно проучване при 901 пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) с есенциална систолна хипертония. Алискирен 150 mg или 300 mg дневно и рамиприл 5 mg или 10 mg дневно са прилагани в продължение на 36 седмици с възможност за добавяне към терапията на хидрохлортиазид (12,5 mg или 25 mg) на 12-та седмица и амлодипин (5 mg или 10 mg) на 22-ра седмица. По време на 12 седмичния период монотерапията с алискирен понижава систолното/диастолното артериално налягане с 14,0/5,1 mmHg спрямо постигнатото с рамиприл понижаване от 11,6/3,6 mmHg, съответстващо на това, че алискирен е не по-малко ефикасен от рамиприл при избраните дози и разликата при систолното и при диастолното налягане е статистически значима. Поносимостта е сравнима в двете терапевтични рамена, независимо че за кашлица се съобщава по-често при схемата с рамиприл, отколкото с алискирен (14,2% спрямо 4,4%), докато диарията е била по-честа при схемата с алискирен, отколкото с рамиприл (6,6% спрямо 5,0%).

В 8-седмично проучване при 754 пациенти с хипертония в старческа възраст (≥ 65 години) и много възрастни пациенти (30% ≥ 75 години), приложението на алискирен в дози от 75 mg, 150 mg и 300 mg показва статистически значимо намаляване на артериалното налягане (както на систолното, така и на диастолното налягане) спрямо плацебо. При увеличаване на дозата алискирен на 300 mg не се наблюдава допълнително понижаване на артериалното налягане спрямо дозата от 150 mg. И трите дози се понасят добре, както от пациентите в старческа възраст, така и от много възрастните пациенти.

При пациенти, лекувани при контролирани клинични проучвания няма доказателства за хипотония при приложение на първата доза, както и за ефект върху честотата на пулса. Прекомерна хипотония се наблюдава нечесто (0,1%) при пациенти с неусложнена хипертония, лекувани с алискирен като монотерапия. Хипотонията е нечеста ($< 1\%$) и по време на комбинираното лечение с други антихипертензивни лекарствени продукти. При спиране на лечението, артериалното налягане се възвръща постепенно до изходните стойности за период от няколко седмици, като няма доказателства за ребаунд ефект при артериалното налягане и ПРА.

В 36-седмично проучване при 820 пациенти с исхемична левокамерна дисфункция, не се наблюдават ползи по отношение на камерното ремоделиране, оценено чрез крайния систолен обем на лявата камера, при лечение с алискирен спрямо плацебо, добавено към фоновата терапия.

Общият брой на случаите на сърдечно-съдова смърт, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, повторен инфаркт, инсулт и внезапна смърт с опит за ресусцитация, са сходни в алискирен и плацебо групата. Въпреки това, при пациентите, получаващи алискирен има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция спрямо плацебо групата.

Алискирен е оценен за ползи по отношение на сърдечно-съдовата система и/или бъбреците, в двойно сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано изпитване при 8 606 пациенти със захарен диабет тип 2 и хронична бъбречна недостатъчност (доказана чрез протеинурия и/или $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), със или без сърдечно-съдово заболяване. При повечето пациенти, артериалното налягане е добре контролирано в изходната точка. Първичната крайна точка е съставена от сърдечно-съдови и бъбречни усложнения.

В това проучване, алискирен 300 mg е сравнен с плацебо, при добавяне към стандартната терапия, включваща или инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин рецепторен блокер. Проучването е прекратено преждевременно, тъй като при участниците не са наблюдавани ползи от прилагането на алискирен. Крайните резултати от проучването показват коефициент на риск за първична крайна точка от 1,097, в полза на плацебо (95,4% Доверителен интервал: 0,987, 1,218, 2-страничен $p=0,0787$). Освен това, е наблюдавана повишена честота на нежелани събития при алискирен, спрямо плацебо (38,2% спрямо 30,3%). По-специално е наблюдавана повишена честота на бъбречна дисфункция (14,5% спрямо 12,4%), на хиперкалиемия (39,1% спрямо 29,0%), на събития свързани с хипотония (19,9% спрямо 16,3%) и на инсулт (3,4% спрямо 2,7%) като крайни точки. Повишената честота на инсулт е по-силно изразена при пациентите с бъбречна недостатъчност.

Aliskiren 150 mg (повишен до 300 mg, при добра поносимост), добавен към конвенционална терапия, е оценен в двойносляпо, плацебо контролирано рандомизационно проучване при 1 639 пациенти с понижена фракция на изтласкване, хоспитализирани поради епизод на остра сърдечна недостатъчност (клас III-IV по NYHA), които са хемодинамично стабилни на изходно ниво. Първичната крайна точка е смърт поради сърдечно-съдова причина или рехоспитализация поради сърдечна недостатъчност в рамките на 6 месеца; вторичните крайни точки са оценени в рамките на 12 месеца.

Проучването не показва полза за алискирен при добавянето му към стандартна терапия за остра сърдечна недостатъчност и показва повишен риск от сърдечно-съдови събития при пациенти със захарен диабет. Резултатите от проучването показват незначително влияние на алискирен, с коефициента на риск 0,92 (95% доверителен интервал: 0,76-1,12; $p=0,41$, алискирен спрямо плацебо). Съобщава се за различно влияние на лечението с алискирен върху общата смъртност в рамките на 12 месеца в зависимост от статуса на захарния диабет. В подгрупата пациенти със захарен диабет коефициентът на риск е 1,64 в полза на плацебо (95% доверителен интервал: 1,15-2,33), докато коефициентът на риск в подгрупата на пациентите без захарен диабет е 0,69 в полза на алискирен (95% доверителен интервал: 0,50-0,94); p -стойност за взаимодействие = 0,0003. Повишена честота на случаи на хиперкалиемия (20,9% спрямо 17,5%), бъбречно увреждане/бъбречна недостатъчност (16,6% спрямо 12,1%) и хипотония (17,1% спрямо 12,6%) е наблюдавана в групата на алискирен спрямо плацебо и честотата е по-висока при пациентите със захарен диабет.

До този момент не са известни ефекти на алискирен върху смъртността и сърдечно-съдовата заболеваемост.

Понастоящем няма налични данни относно ефикасността на алискирен при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Сърдечна електрофизиология

В хода на рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани и контролирани с активно вещество проучвания, чрез използване на стандартна и Холтер електрокардиография, не е установен ефект върху QT интервала.

Амлодипин

Амлодипин, който влиза в състава на Rasilamlo инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечните и съдовите гладки мускули. Антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовите гладки мускули, което води до намаляване на съдовото съпротивление и на артериалното налягане.

Експериментални данни показват, че амлодипин се свързва и с дихидропиридиновите и с недихидропиридиновите места за свързване.

Процесите на съкращение на сърдечния мускул и на съдовите гладки мускули са зависими от придвижването на извънклетъчните калциеви йони в клетките на мускулите през специфични йонни каналчета.

Приложението на терапевтична доза амлодипин при пациенти с хипертония се последва от вазодилатация, която води до намаляване на артериалното налягане в легнало и в изправено положение. При хронична употреба това понижаване на артериалното налягане не се съпътства от значими промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините.

Плазмените концентрации корелират с ефекта както при млади така и при пациенти в напреднала възраст.

При хипертоници с нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин водят до намаляване на бъбречното съдово съпротивление и увеличаване на гломерулната филтрация и ефективния бъбречен кръвоток, без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

Както и при другите блокери на калциевите канали, хемодинамичните измервания на сърдечната функция в покой и при натоварване (или ходене) при пациенти с нормална функция на камерите, лекувани с амлодипин, като цяло показват леко покачване на сърдечния индекс без значимо повлияване на dp/dt или на левокамерното и диастолното налягане или обем. В проучвания за хемодинамика, амлодипин не се свързва с негативен инотропен ефект, когато се прилага в границите на терапевтичните дози при здрави животни и хора, дори когато при хора се прилага едновременно с бета-блокери.

При здрави хора и животни амлодипин не променя синоатриалната нодална функция и атриовентрикуларното провеждане. В клинични проучвания, в които амлодипин е прилаган в комбинация с бета-блокери на пациенти с хипертония или стенокардия, не са наблюдавани нежелани ефекти спрямо параметрите на електрокардиограмата.

Амлодипин показва благоприятни клинични ефекти при пациенти с хронична стабилна стенокардия, вазоспастична стенокардия и ангиографски доказана коронарна болест на сърцето.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Калциевите антагонисти, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от поява на бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

Употреба при пациенти с хипертония

Рандомизирано двойнослепо проучване за заболяемост и смъртност ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) е проведено с цел сравняване на новите терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антагонист) или лизиноприл 10-40 mg/ден (АСЕ инхибитор) с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/ден като лечение от първа линия при пациенти с лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години и повече са били рандомизирани и проследени за средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включително предшестваш миокарден инфаркт или инсулт (>6 месеца преди включване в проучването) или доказано друго атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (над 51,5%), захарен диабет тип 2 (36,1%), липопротеини с висока плътност - холестерол <35 mg/dl или <0,906 mmol/l (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или електрокардиографски (20,9%), настоящи пушачи (21,9%).

Първичната крайна точка е била съставен показател от фатален коронарен инцидент или не-фатален миокарден инфаркт. Не са наблюдавани значими различия по отношение на първичната крайна точка между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: коефициент на риск 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. При вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната комбинирана сърдечно-съдова крайна точка) е била сигнификантно по-висока в групата на амлодипин, отколкото в групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Въпреки това, не се наблюдават значими различия по отношение на общата смъртност между групата на терапия с амлодипин и тази на терапия с хлорталидон RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rasilamlo във всички подгрупи на педиатричната популация при есенциална хипертония (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Алискирен

Абсорбция

След абсорбция при перорално приложение, пиковата плазмена концентрация на алискирен се достига след 1-3 часа. Абсолютната бионаличност на алискирен е приблизително 2-3%. Храни с високо съдържание на мазнини понижават C_{max} с до 85% и AUC с до 70%. В стационарно състояние храните с ниско съдържание на мазнини намаляват C_{max} със 76% и AUC_{0-12h} с 67% при пациенти с хипертония. Стационарна плазмена концентрация се достига в рамките на 5-7 дни след приложение веднъж дневно и стационарното ниво е приблизително 2 пъти по-високо отколкото при началната доза.

Транспортери

В предклинични проучвания е установено, че MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) е главната ефлуксна система, която участва в интестиналната абсорбция и билиарната екскреция на алискирен в предклиничните проучвания.

Разпределение

След интравенозно приложение, средният обем на разпределение при стационарно състояние е приблизително 135 литра, което показва, че алискирен се разпределя екстензивно в извънсъдовото пространство. Свързването на алискирен с плазмените протеини е умерено (47-51%) и независимо от концентрацията.

Биотрансформация и елиминиране

Средният полуживот е приблизително 40 часа (в интервала от 34 до 41 часа). Алискирен се екскретира основно като непроменено вещество във фецеса (възстановяването на радиоактивно маркирана перорална доза = 91%). Приблизително 1,4% от общата перорална доза се метаболизира. Ензимът, отговорен за този метаболизъм е CYP3A4. Приблизително 0,6% от дозата след перорално приложение се възстановява в урината. След интравенозно приложение, средният плазмен клирънс е приблизително 9 l/час.

Линейност

Експозицията на алискирен се увеличава незначително над пропорционалното на увеличението на дозата. След еднократно прилагане на доза в диапазон от 75 до 600 mg, двукратно увеличение на дозата води съответно до ~2,3 и 2,6-кратно увеличение на AUC и C_{max} . Механизмите, отговорни за отклонението от дозовата пропорционалност не са установени. Възможен механизъм е насищането на транспортните системи на мястото на абсорбция или на хепатобилиарния клирънс.

Педиатрична популация

Във фармакокинетично проучване на алискирен, прилаган за лечение при 39 педиатрични пациенти с хипертония, на възраст от 6 до 17 години), прилаган в дневна доза от 2 mg/kg или 6 mg/kg, под формата на гранули (3,125 mg/таблетка), фармакокинетичните параметри са подобни на тези при възрастни. Резултатите от проучването не предполагат възрастта, телесното тегло или пола да оказват някакво значимо влияние върху системната експозиция на алискирен (вж. точка 4.2).

Резултатите от *in vitro* проучване на MDR1 в различни тъкани при хора показват зависима от възрастта и тъканта зрялост на MDR1 (P-gp) транспортерната система. Наблюдават се големи вътревидови разлики в нивата на експресия на mPNC (до 600 пъти). Експресията на чернодробната MDR1 mPNC е статистически значително по-ниска в пробите от фетуси, новородени и кърмачета на възраст до 23 месеца.

Възрастта, в която транспортерната система съзрява, не може да бъде определена. Съществува възможност за свръхекспозиция на алискирен при деца с незряла MDR1 (P-gp) система (вж. “Транспортери” по-горе и точки 4.2, 4.4 и 5.3).

Амлодипин

Абсорбция

След перорално приложение на терапевтична доза амлодипин, пикови плазмени концентрации се достигат за 6-12 часа. Абсолютната бионаличност се очаква да е между 64% и 80%. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращото лекарство се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация и елиминиране

Амлодипин се метаболизира основно (приблизително 90%) в черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от основното вещество и 60% от метаболитите се екскретират с урината.

Елиминирането на амлодипин от плазмата е двуфазово с терминален елиминационен полуживот приблизително 30 до 50 часа. Стационарните плазмени нива се достигат след продължителен прием за 7-8 дни.

Линейност

Амлодипин има линейна фармакокинетика в интервала между терапевтичните дози от 5 mg и 10 mg.

Алискирен/амлодипин

След перорално приложение на Rasilamlo медианата на времето за достигане на пикова плазмена концентрация е в рамките на 3 часа за алискирен и 8 часа за амлодипин. Скоростта и степента на абсорбция на Rasilamlo на гладно са подобни на тези на алискирен и амлодипин, прилагани като монотерапии. Не са провеждани проучвания за биеквивалентност при прием на Rasilamlo с лека храна.

Резултатите от проучванията за влиянието на храната, при които са използвани стандартно ястие с високо съдържание на мазнини и таблетка фиксирана комбинация от 300 mg/10 mg, показват, че храната намалява скоростта и степента на абсорбция на алискирен във фиксираната комбинация в степен, подобна на тази при прилагане на алискирен като монотерапия. Както и при монотерапията, храната не повлиява фармакокинетиката на амлодипин във фиксираната комбинация.

Особености при пациенти

Алискирен

Алискирен е ефективно, еднократно дневно, антихипертензивно лечение при възрастни пациенти независимо от пола, възрастта, индекса на телесна маса и етническата принадлежност.

AUC е 50% по-висока при пациенти в старческа възраст (>65 години), отколкото при млади индивиди. Полът, теглото и етническият произход нямат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на алискирен.

Фармакокинетиката на алискирен е оценена при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност. Относителните AUC и C_{max} на алискирен при лица с бъбречно увреждане са в интервала от 0,8 до 2 пъти над нивата при здрави лица, след прием на еднократна доза и при стационарно състояние. Тези наблюдавани промени, обаче, не корелират с тежестта на бъбречното увреждане. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се изисква корекция на първоначалната доза на алискирен (вж. точки 4.2 и 4.4). Алискирен не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Фармакокинетиката на алискирен е оценена при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, на хемодиализа. Прилагането на еднократна доза от 300 mg алискирен е свързано с много малки промени във фармакокинетиката на алискирен (промяна в C_{max} до по-малко от 1,2 пъти; повишение в AUC до 1,6 пъти), в сравнение със здрави индивиди. Времето на провеждане на хемодиализата не повлиява значимо фармакокинетиката на алискирен при пациенти с КСБЗ. Следователно, ако се прецени, че се налага прилагането на алискирен при пациенти с КСБЗ на хемодиализа, няма основания за коригиране на дозата при тези пациенти. Все пак, не се препоръчва употребата на алискирен при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на алискирен не се повлиява в значима степен при пациенти с леко до тежко чернодробно заболяване. Следователно, при пациентите с леко до тежко чернодробно увреждане не се изисква корекция на първоначалната доза на алискирен.

Амлодипин

Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е подобно при пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти. Съществува тенденция при пациенти в старческа възраст клирънсът на амлодипин да е намален, което води до увеличение на AUC и до удължаване на елиминационния полуживот. В това проучване увеличението на AUC и удължаването на елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са били според очакванията за съответна възрастова група (вж. точка 4.4).

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 74 деца с хипертония на възраст от 1 до 17 години (34 пациенти на възраст от 6 до 12 години и 28 пациенти на възраст от 13 до 17 години), приемащи амлодипин в доза между 1,25 и 20 mg, веднъж или два пъти дневно. При децата на възраст от 6 до 12 години и юношите на възраст 13-17 години типичният орален клирънс (CL/F) е съответно 22,5 и 27,4 l/час при мъжете и съответно 16,4 и 21,3 l/час при жените. Наблюдава се голяма вариабилност в експозицията. Данните при деца на възраст под 6 години са ограничени.

Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречната функция.

Налични са много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин с последващо увеличаване на AUC с приблизително 40-60%. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Алискирен

Карциногенният потенциал е оценен в хода на 2-годишно проучване при плъхове и 6-месечно трансгенно проучване при мишки. Не е установен карциногенен потенциал. Съобщените един случай на аденом на колона и един случай на аденокарцином на цекума при плъхове в дози от 1 500 mg/kg/дневно не са статистически значими. Въпреки, че алискирен има известен иритационен потенциал, границите на безопасност при хора при доза от 300 mg, установени в хода на проучване при здрави доброволци, се приемат за подходящи при 9-11 пъти нивата, въз основа на концентрациите във фецеса или 6 пъти въз основа на концентрациите в лигавицата в сравнение с 250 mg/kg/дневно при проучването за канцерогенност при плъхове.

Алискирен няма никакъв мутагенен потенциал при *in vitro* и *in vivo* проучвания за мутагенност. Тестовите включват *in vitro* тестове с бактериални клетки и клетки от бозайник, и *in vivo* изследвания при плъхове.

Проучванията за репродуктивна токсичност с алискирен не показват никакви данни за ембрио-фетална токсичност или тератогенност в дози до 600 mg/kg/дневно при плъхове и 100 mg/kg/дневно при зайци. Фертилитетът, пренаталното развитие и постнаталното развитие не са засегнати при плъхове в дози до 250 mg/kg/дневно. Дозите при плъхове и зайци осигуряват системна експозиция съответно 1 до 4 и 5 пъти по-висока от максималната препоръчвана доза при хора (300 mg).

Фармакологичните проучвания за безопасност не показват нежелани ефекти върху функциите на централната нервна система, дихателната или сърдечно-съдовата система. Находките при проучвания за токсичност при многократно приложение при животни потвърждават известния потенциал за локално дразнене или очакваните фармакологични ефекти на алискирен.

Ювенилни проучвания при животни

Проведено е проучване за токсичност при многократно прилагане при млади плъхове на възраст 8 дни, в продължение на 4 седмици, на алискирен, приложен в доза 30, 100 или 300 mg/kg/ден. Висока внезапна смъртност (в рамките на часове) и тежка заболяемост се наблюдават при приложение на 100 и 300 mg/kg/ден (превишаващи 2,3 и 6,8 пъти максималната препоръчителна доза при хора, изчислена на базата на mg/m^2 , имайки предвид 60 kg възрастен пациент) без да се установи причината за смъртта и възникващи без продромални признаци и симптоми. Отношението между леталната доза 100 mg/kg/ден и дозата при която не се наблюдават нежелани реакции (NOAEL) от 30 mg/kg/ден е неочаквано ниско.

Друго проучване за токсичност при многократно прилагане е проведено при млади плъхове на възраст 14 дни в продължение на 8 седмици, на алискирен, приложен в доза 30, 100 или 300 mg/kg/ден. Забавена смъртност се наблюдава при приложение на 300 mg/kg/ден (превишаваща 8,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора, изчислена на базата на mg/m^2 , имайки предвид 60 kg възрастен пациент) без да се установи причина за смъртта.

При оцелелите млади плъхове не се наблюдава повлияване на поведението и репродуктивната способност.

Плазмената експозиция на алискирен (AUC) при плъхове на възраст 8 дни е приблизително 4 пъти по-висока, отколкото при плъхове на възраст 14 дни при доза 100 mg/kg/ден. Плазмената експозиция на алискирен при плъховете на възраст 14 дни е между 85- и 387-пъти по-висока, отколкото при възрастни плъхове на възраст 64 дни.

Прведено е проучване при еднократно приложение при млади плъхове на възраст 14, 21, 24, 28, 31 или 36 дни. Не е наблюдавана смъртност или значима токсичност. Плазмената експозиция е приблизително 100 пъти по-висока при плъховете на възраст 14 дни и 3 пъти по-висока при плъховете на възраст 21 дни, отколкото при възрастните плъхове.

Проведено е механистично проучване за да се проучи връзката между възрастта, експозицията на алискирен и зрелостта на MDR1 и OATP2 експресията при плъхове. Резултатите показват, че свързаните с развитието промени в експозицията на алискирен корелират с онтогенезата на съзряването на транспортерите в йеюнума, черния дроб, бъбреците и мозъка.

Оценена е фармакокинетиката на алискирен при плъхове на възраст от 8 до 28 дни след интравенозно приложение на алискирен в доза 3 mg/kg. Клирънсът на алискирен се увеличава в зависимост от възрастта. Клирънсът при плъхове на възраст 8 или 14 дни е подобен, но на тази възраст клирънсът е само около 23% от клирънса при плъхове на възраст 21 дни и 16% от клирънса при плъхове на възраст 28 дни.

Тези проучвания показват, че прекомерната експозиция на алискирен (>400 пъти по-висока при плъховете на възраст 8 дни спрямо възрастните плъхове) и високата остра токсичност при младите плъхове се предизвиква от незрялост на MDR1 системата, което предполага, че при педиатрични пациенти с незряла MDR1 система съществува риск от свръхекспозиция на алискирен (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Амлодипин

Данните за безопасност на амлодипин са добре установени, както клинично, така и не-клинично.

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки – 64 дни и женски – 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза за хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни, с доза, сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени нива на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижена плътност на спермата и на броя зрели сперматиди и сертолиеви клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в храната в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки - подобна на, а при плъхове – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена на база mg/m²) е била близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват свързани с лекарството ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg

Rasilamlo

Предклиничните проучвания за безопасност показват, че комбинацията между алискирен и амлодипин се толерира добре при плъхове. Находките при 2- и 13-седмичните проучвания за перорална токсичност съответстват на тези при алискирен и амлодипин, при самостоятелно приложение на двете активни вещества. Не е наблюдавана нова токсичност или увеличаване на тежестта на токсичността, свързана с прилагането на някоя от съставките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Кросповидон

Повидон

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Покритие

Хипромелоza

Макрогол

Талк

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

PVC/PCTFE – Alu блистери:
18 месеца

PA/Alu/PVC – Alu блистери:
18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu календарни блистери:
Единична опаковка, съдържаща 14, 28, 56, 98 таблетки
Групова опаковка, съдържаща 280 таблетки (20 опаковки по 14)

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu блистери:
Единична опаковка, съдържаща 30, 90 таблетки
Еднодозова опаковка (перфориран еднодозов блистер) съдържащ 56x1 таблетка
Групова опаковка на еднодозовата опаковка (перфориран еднодозов блистер) съдържащ 98x1 таблетка (2 опаковки по 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu календарни блистери:
Единична опаковка, съдържаща 14, 28, 56 таблетки
Групова опаковка, съдържаща 98 таблетки (2 опаковки по 49) и 280 таблетки (20 опаковки по 14)

Не всички видове опаковки и концентрации могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/686/043-056

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 април 2011

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Италия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА/ КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА (перфориран еднодозов блистер)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 150 mg/5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат) и 5 mg амлодипин (като безилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

14 таблетки
28 таблетки
30 таблетки
56 таблетки
56x1 таблетка
90 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Дане се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/686/001	14 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/010	14 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/686/002	28 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/011	28 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/686/003	30 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/004	56 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/012	56 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/686/007	56x1 таблетка (PVC/PCTFE единични еднородови блистери)
EU/1/11/686/005	90 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/006	98 таблетки (PVC/PCTFE блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 150 mg/5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат) и 5 mg амлодипин (като безилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

Част от груповая опаковка, включваща 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.
Част от груповая опаковка, включваща 2 опаковки, всяка съдържаща 49x1 таблетка.
Част от груповая опаковка, включваща 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.
Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Дане се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/686/013

EU/1/11/686/008

EU/1/11/686/009

EU/1/11/686/014

98 таблетки (2x49, PA/Alu/PVC блистери)

98 таблетки (2x49x1, PVC/PCTFE единични еднородови блистери)

280 таблетки (20x14, PVC/PCTFE блистери)

280 таблетки (20x14, PA/Alu/PVC блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (C BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 150 mg/5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат) и 5 mg амлодипин (като безилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

Групова опаковка, включваща 98 (2 опаковки по 49 таблетки).
Групова опаковка, включваща 280 (20 опаковки по 14 таблетки).

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Дане се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/686/013	98 таблетки (2x49, PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/686/008	98 таблетки (2x49x1, PVC/PCTFE единични еднодозови блистери)
EU/1/11/686/009	280 таблетки (20x14, PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/014	280 таблетки (20x14, PA/Alu/PVC блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rasilamlo 150 mg/5 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (PVC/PCTFE ИЛИ PA/Alu/PVC)
КАЛЕНДАРНИ БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 150 mg/5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ПЕРФОРИРАН ЕДНОДОЗОВ БЛИСТЕР (РСТФЕ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 150 mg/5 mg таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА/ КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА (перфориран еднодозов блистер)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 150 mg/10 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат) и 10 mg амлодипин (като безилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

14 таблетки
28 таблетки
30 таблетки
56 таблетки
56x1 таблетка
90 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Дане се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/686/015	14 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/024	14 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/686/016	28 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/025	28 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/686/017	30 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/018	56 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/026	56 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/686/021	56x1 таблетка (PVC/PCTFE единични еднородови блистери)
EU/1/11/686/019	90 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/020	98 таблетки (PVC/PCTFE блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 150 mg/10 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат) и 10 mg амлодипин (като безилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

Част от груповая опаковка, включваща 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.
Част от груповая опаковка, включваща 2 опаковки, всяка съдържаща 49x1 таблетка.
Част от груповая опаковка, включваща 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.
Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Дане се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/686/027

EU/1/11/686/022

EU/1/11/686/023

EU/1/11/686/028

98 таблетки (2x49, PA/Alu/PVC блистери)

98 таблетки (2x49x1, PVC/PCTFE единични еднородови блистери)

280 таблетки (20x14, PVC/PCTFE блистери)

280 таблетки (20x14, PA/Alu/PVC блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (C BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 150 mg/10 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат) и 10 mg амлодипин (като безилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

Групова опаковка, включваща 98 (2 опаковки по 49 таблетки).
Групова опаковка, включваща 280 (20 опаковки по 14 таблетки).

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Дане се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/686/027

EU/1/11/686/022

EU/1/11/686/023

EU/1/11/686/028

98 таблетки (2x49, PA/Alu/PVC блистери)

98 таблетки (2x49x1, PVC/PCTFE единични еднодозови блистери)

280 таблетки (20x14, PVC/PCTFE блистери)

280 таблетки (20x14, PA/Alu/PVC блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rasilamlo 150 mg/10 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (PVC/PCTFE ИЛИ PA/Alu/PVC)
КАЛЕНДАРНИ БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 150 mg/10 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ПЕРФОРИРАН ЕДНОДОЗОВ БЛИСТЕР (PCTFE)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 150 mg/10 mg таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА/ КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА (перфориран еднодозов блистер)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 300 mg/5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат) и 5 mg амлодипин (като безилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

14 таблетки
28 таблетки
30 таблетки
56 таблетки
56x1 таблетка
90 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Дане се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/686/029	14 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/038	14 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/686/030	28 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/039	28 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/686/031	30 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/032	56 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/040	56 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/686/035	56x1 таблетка (PVC/PCTFE единични еднородови блистери)
EU/1/11/686/033	90 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/034	98 таблетки (PVC/PCTFE блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 300 mg/5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат) и 5 mg амлодипин (като безилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

Част от груповая опаковка, включваща 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.
Част от груповая опаковка, включваща 2 опаковки, всяка съдържаща 49x1 таблетка.
Част от груповая опаковка, включваща 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.
Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Дане се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/686/041

EU/1/11/686/036

EU/1/11/686/037

EU/1/11/686/042

98 таблетки (2x49, PA/Alu/PVC блистери)

98 таблетки (2x49x1, PVC/PCTFE единични еднородови блистери)

280 таблетки (20x14, PVC/PCTFE блистери)

280 таблетки (20x14, PA/Alu/PVC блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (C BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 300 mg/5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат) и 5 mg амлодипин (като безилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

Групова опаковка, включваща 98 (2 опаковки по 49 таблетки).
Групова опаковка, включваща 280 (20 опаковки по 14 таблетки).

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Дане се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/686/041	98 таблетки (2x49, PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/686/036	98 таблетки (2x49x1, PVC/PCTFE единични еднодозови блистери)
EU/1/11/686/037	280 таблетки (20x14, PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/042	280 таблетки (20x14, PA/Alu/PVC блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rasilamlo 300 mg/5 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (PVC/PCTFE ИЛИ PA/Alu/PVC)
КАЛЕНДАРНИ БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 300 mg/5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ПЕРФОРИРАН ЕДНОДОЗОВ БЛИСТЕР (PCTFE)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 300 mg/5 mg таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА/ КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА (перфориран еднодозов блистер)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 300 mg/10 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат) и 10 mg амлодипин (като безилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

14 таблетки
28 таблетки
30 таблетки
56 таблетки
56x1 таблетка
90 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Дане се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/686/043	14 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/052	14 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/686/044	28 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/053	28 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/686/045	30 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/046	56 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/054	56 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/686/049	56x1 таблетка (PVC/PCTFE единични еднородови блистери)
EU/1/11/686/047	90 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/048	98 таблетки (PVC/PCTFE блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 300 mg/10 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат) и 10 mg амлодипин (като безилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

Част от груповая опаковка, включваща 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.
Част от груповая опаковка, включваща 2 опаковки, всяка съдържаща 49x1 таблетка.
Част от груповая опаковка, включваща 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.
Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Дане се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/686/055

EU/1/11/686/050

EU/1/11/686/051

EU/1/11/686/056

98 таблетки (2x49, PA/Alu/PVC блистери)

98 таблетки (2x49x1, PVC/PCTFE единични еднородови блистери)

280 таблетки (20x14, PVC/PCTFE блистери)

280 таблетки (20x14, PA/Alu/PVC блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (C BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 300 mg/10 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат) и 10 mg амлодипин (като безилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

Групова опаковка, включваща 98 (2 опаковки по 49 таблетки).
Групова опаковка, включваща 280 (20 опаковки по 14 таблетки).

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Дане се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/686/055	98 таблетки (2x49, PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/686/050	98 таблетки (2x49x1, PVC/PCTFE единични еднодозови блистери)
EU/1/11/686/051	280 таблетки (20x14, PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/686/056	280 таблетки (20x14, PA/Alu/PVC блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rasilamlo 300 mg/10 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (PVC/PCTFE ИЛИ PA/Alu/PVC)
КАЛЕНДАРНИ БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 300 mg/10 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ПЕРФОРИРАН ЕДНОДОЗОВ БЛИСТЕР (РСТФЕ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilamlo 300 mg/10 mg таблетки
Алискирен/амлодипин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Rasilamlo 150 mg/5 mg филмирани таблетки
Rasilamlo 150 mg/10 mg филмирани таблетки
Rasilamlo 300 mg/5 mg филмирани таблетки
Rasilamlo 300 mg/10 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин (Aliskiren/amlodipine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rasilamlo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rasilamlo
3. Как да приемате Rasilamlo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rasilamlo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rasilamlo и за какво се използва

Какво представлява Rasilamlo

Rasilamlo съдържа две активни вещества, наречени алискирен и амлодипин. И двете вещества спомагат за контрола на високото кръвно налягане (хипертония).

Алискирен е ренинов инхибитор. Той намалява количеството на произвеждания от организма ангиотензин II. Ангиотензин II води до свиване на кръвоносните съдове, което повишава кръвното налягане. Намаляването на количеството на ангиотензин II позволява на кръвоносните съдове да се отпуснат, което понижава кръвното налягане.

Амлодипин принадлежи към група лекарства, наречени калциеви антагонисти, които спомагат за контрола на високото кръвно налягане. Амлодипин кара кръвоносните съдове да се разширят и отпуснат и по този начин понижава кръвното налягане.

Високото кръвно налягане увеличава натоварването на сърцето и артериите. Ако това продължава за дълъг период от време, може да увреди кръвоносните съдове в мозъка, сърцето и бъбреците, и може да доведе до удар, сърдечна недостатъчност, инфаркт или бъбречна недостатъчност. Понижаването на кръвното налягане до нормалните стойности намалява риска от настъпване на тези заболявания.

За какво се използва Rasilamlo

Rasilamlo се използва за лечение на високо кръвно налягане при възрастни, при които не е постигнат достатъчен контрол при самостоятелно прилагане на алискирен или амлодипин.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rasilamlo

Не приемайте Rasilamlo

- ако сте алергични към алискирен или амлодипин, към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или към други дихидропиридинови производни (известни като калциеви антагонисти).
- ако сте получавали някоя от следните форми на ангиоедем (затруднено дишане или преглъщане, или подуване на лицето, дланите и ходилата, очите, устните и/или езика):
 - ангиоедем при прием на алискирен
 - наследствен ангиоедем
 - ангиоедем без известна причина
- ако сте бременна между третия и деветия месец
- ако приемате някое от изброените лекарства
 - циклоспорин (лекарство, което се използва при трансплантация за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган от организма или при някои други състояния, като ревматоиден артрит или атопичен дерматит)
 - итраконазол (лекарство, което се използва за лечение на гъбични инфекции)
 - хинидин (лекарство, което се използва за регулиране на сърдечния ритъм)
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с някое лекарство от следните класове, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим, като например еналаприл, лизиноприл, рамиприлили
 - ангиотензин II-рецепторен блокер, като например валсартан, телмисартан, ирбесартан
- ако пациентът е на възраст под 2 години
- ако имате много ниско кръвно налягане
- ако имате шок, включително кардиогенен шок
- ако имате стесняване на аортната клапа (аортна стеноза)
- ако имате сърдечна недостатъчност след остър сърдечен инфаркт

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, не приемайте Rasilamlo и информирайте Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да приемете Rasilamlo:

- ако имате повръщане или диария или приемате диуретици (лекарства, които се използват за увеличаване на количеството на отделената урина)
- ако сте получавали ангиоедем (затруднено дишане или преглъщане или подуване на лицето, дланите и ходилата, очите, устните и/или езика). Ако това се случи, спрете приема на Rasilamlo и се свържете с Вашия лекар
- ако приемате някое лекарство от следните класове, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим, като например еналаприл, лизиноприл, рамиприлили
 - ангиотензин II-рецепторен блокер, като например валсартан, телмисартан, ирбесартан
- ако имате диабет (висока кръвна захар)
- ако имате проблеми със сърцето
- ако сте на диета с ниско съдържание на сол
- ако количеството на отделената урина е намаляло значително в продължение на 24 часа или повече и/или ако имате сериозни бъбречни проблеми (напр. нуждаете се от диализа), или стесняване, или запушване на артериите, които кръвоснабдяват бъбреците

- ако имате нарушена бъбречна функция, Вашият лекар ще обмисли внимателно, дали Rasilamlo е подходящ за Вас и може да поиска да Ви наблюдава внимателно
- ако имате чернодробни проблеми (нарушена чернодробна функция)
- ако имате стеноза на бъбречната артерия (стесняване на кръвоносните съдове на единия или и двата бъбрека)
- ако имате тежка застойна сърдечна недостатъчност (вид сърдечно заболяване, при което сърцето не може да изпомпва достатъчно кръв в тялото)

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Rasilamlo”.

Деца и юноши

Rasilamlo е за употреба при възрастни.

Rasilamlo не трябва да се използва при деца на възраст от раждането до под 2 години. Не трябва да се използва и при деца на възраст от 2 до под 6 години и не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст от 6 до под 18 години.

Хора в старческа възраст

При голяма част от пациентите на възраст 65 и повече години, приложението на алискирен в доза от 300 mg не показва допълнителни ползи по отношение на понижаването на кръвното налягане в сравнение с дозата от 150 mg.

Други лекарства и Rasilamlo

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от изброените лекарства:

- ангиотензин II-рецепторен блокатор или инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Rasilamlo” и “Предупреждения и предпазни мерки”)
- лекарства, които понижават кръвното налягане, диуретици (лекарства, които увеличават количеството на отделената урина), особено калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или хепарин
- кетоназол, лекарство, което се използва за лечение на гъбични инфекции
- верапамил, лекарство, което се използва за понижаване на кръвното налягане, за регулиране на сърдечния ритъм или за лечение на стенокардия
- кларитромицин, телитромицин, еритромицин, които са антибиотици и се използват за лечение на инфекции
- амиодарон, лекарство, което се използва за лечение на неправилен сърдечен ритъм
- аторвастатин, лекарство, което се използва за лечение на високия холестерол
- фуросемид или тораземид, лекарства, които принадлежат към групата на диуретиците, които се използват за увеличаване на количеството на отделената урина, а също така и за лечение на някои сърдечни проблеми (сърдечна недостатъчност) или отоци (подуване)
- антиепилептици (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон)
- рифампицин, лекарство, което се използва за предотвратяване или лечение на инфекции
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), билково лекарство, което се използва за подобряване на настроението
- някои видове болкоуспокояващи, известни като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (използвани особено при пациенти на възраст над 65 години).
- дилтиазем, лекарство, което се използва за лечение на проблеми със сърцето
- ритонавир, лекарство, което се използва за лечение на вирусни инфекции

Може да се наложи Вашият лекар да намали дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки, ако приемате някое от изброените лекарства:

- фуросемид или тораземид, лекарства принадлежащи към групата, известна като диуретици, които се използват за увеличаване на количеството на отделяната урина, а също така и за лечение на някои сърдечни проблеми (сърдечна недостатъчност) или отоци (подуване)
- някои лекарства, които се използват за лечение на инфекции, като кетоконазол

Rasilamlo с храна и напитки

Трябва да избягвате да приемате това лекарство едновременно с плодов сок и/или напитки, съдържащи растителни екстракти (включително билкови чайове).

Бременност

Не приемайте това лекарство, ако сте бременна или кърмите (вижте точка “Не приемайте Rasilamlo”). Ако забременеете по време на приема на това лекарство, спрете приема му и се свържете незабавно с Вашия лекар. Ако смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. По правило Вашият лекар ще Ви посъветва да спрете приема на Rasilamlo преди да забременеете и ще Ви посъветва да вземете друго лекарство вместо Rasilamlo. Rasilamlo не се препоръчва при ранна бременност и не трябва да се приема ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозна вреда на Вашето бебе, ако се използва след третия месец от бременността.

Кърмене

Информирайте Вашия лекар, ако кърмите или възнамерявате да кърмите. Лечението с Rasilamlo не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако имате желание да кърмите, особено ако бебето Ви е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

Амлодипин, едно от активните вещества в Rasilamlo, може да Ви накара да се почувствате замаяни или сънливи. Ако получите подобни симптоми, не шофирайте и не работете с машини.

3. Как да приемате Rasilamlo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар и не превишавайте препоръчаната доза. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната доза на Rasilamlo е една таблетка дневно.

Ефектът върху кръвното налягане може да се види в рамките на 1 седмица, а максимален ефект се постига в рамките на 4 седмици. Ако не постигнете контрол на кръвното налягане след 4 до 6 седмици, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата Ви.

Начин на приложение

Глътнете таблетката цяла с малко вода. Трябва да приемате това лекарство с лека храна веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Трябва да избягвате да приемате това лекарство едновременно с плодов сок и/или напитки, съдържащи растителни екстракти (включително билкови чайове). По време на лечението Вашият лекар ще коригира дозата Ви, в зависимост от повлияването на Вашето кръвно налягане.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rasilamlo

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Rasilamlo, незабавно се консултирайте с лекар. Може да се нуждаете от медицински грижи.

Ако сте пропуснали да приемете Rasilamlo

Ако сте пропуснали да приемете една доза от това лекарство, вземете я веднага щом се сетите и след това приемете следващата доза в обичайното за това време. Ако си спомните за пропуснатата доза на следващия ден, просто приемете следващата таблетка в обичайното време. **Не вземайте** двойна доза (две таблетки наведнъж), за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Не спирайте приема на това лекарство, дори ако се чувствате добре, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите. Хората, които имат високо кръвно налягане често не забелязват никакви белези на проблема. Много от тях може да се чувстват съвсем нормално. Много е важно да приемате това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, за да получите най-добри резултати и да намалите риска от нежелани реакции. Спазвайте определените посещения при лекаря, дори да се чувствате добре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашият лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При започване на лечението с Rasilamlo могат да възникнат слабост и/или световъртеж, свързани с понижено кръвно налягане. Ако усетите такива, информирайте Вашият лекар **незабавно**.

Подобно на всяка комбинация от две активни вещества, нежеланите реакции, свързани със всяка една от отделните съставки, трябва да се имат предвид. Нежеланите реакции, съобщени по-рано при една от двете активни съставки на Rasilamlo (алискирен и амлодипин) и изброени по-долу, могат да възникнат при Rasilamlo.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни:

Няколко пациенти са получили такива сериозни нежелани реакции. **Ако получите някоя от следващите нежелани реакции, информирайте незабавно Вашият лекар:**

- Тежки кожни реакции (токсична епидермална некролиза и/или реакции на устната лигавица – зачервяване на кожата, получаване на мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, висока температура) (*нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души*).
- Тежка алергична реакция със симптоми като обрив, сърбеж, оток на лицето, устните или езика, затруднено дишане, замаяност (*редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души*).
- Гадене, загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината или пожълтяване на кожата и очите (може да са признаци на чернодробно нарушение) (*с неизвестна честота*).

Други нежелани реакции могат да бъдат:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- ниско кръвно налягане
- оток, включително оток на дланите, глезените или стъпалата (периферни отоци)
- диария
- ставна болка (артралгия)
- високо ниво на калий в кръвта
- замаяност
- сънливост
- главоболие
- горещи вълни
- коремна болка
- гадене
- умора
- сърцебиене (да усещате, как бие сърцето Ви)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кожен обрив (може също така да е признак на алергични реакции или на ангиоедем – вижте „Редки” нежелани реакции по-долу)
- бъбречни проблеми, включително остра бъбречна недостатъчност (силно намаляване на количеството на отделената урина)
- тежки кожни реакции (токсична епидермална некролиза и/или реакции на устната лигавица – зачервяване на кожата, мехури по устните, очите или устата, лющене на кожата, висока температура)
- кашлица
- сърбеж
- обрив (включително сърбящ обрив и уртикария)
- повишаване на чернодробните ензими
- безсъние
- промени в настроението (включително тревожност)
- депресия
- тремор
- нарушения на вкуса
- внезапна, временна загуба на съзнание
- намалена кожна чувствителност
- изтръпване или скованост
- зрителни нарушения (включително двойно виждане)
- шум в ушите
- недостиг на въздух
- хрема
- повръщане
- стомашен дискомфорт след нахранване
- нарушена перисталтика (включително диария и запек)
- сухота в устата
- косопад
- виолетови плаки по кожата
- обезцветяване на кожата
- прекомерно потене
- генерализиран обрив
- мускулна болка
- мускулни крампи
- болка в гърба

- нарушено уриниране
- нощно уриниране
- често уриниране
- импотентност
- уголемяване на гърдите при мъже
- гърдна болка
- слабост
- болка
- усещане на неразположение
- повишаване на телотата
- понижаване на телотата

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- тежка алергична реакция (анафилактична реакция)
- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност) и ангиоедем (чиито симптоми могат да включват затруднено дишане или преглъщане, обрив, сърбеж, уртикария или оток на лицето, дланите и стъпалата, очите, устните и/или езика, замаяност)
- повишаване на нивото на креатинина в кръвта
- зачервяване на кожата (еритем)
- обърканост

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):

- намален брой на белите кръвни клетки и кръвните плочици
- ниско ниво на кръвната захар
- повишена мускулна скованост и невъзможност за разтягане
- усещане за скованост или изтръпване с чувство на парене в пръстите на ръцете и краката
- сърдечен пристъп
- неправилен сърдечен ритъм
- възпаление на кръвоносните съдове
- силна болка в горната част на стомаха
- възпаление на стомашната лигавица
- кървене, чувствителни или уголемени венци
- възпаление на черния дроб
- отклонение в чернодробните функционални тестове
- кожна реакция със зачервяване на кожата и белене на кожата, образуване на мехури в областта на устните, очите или устата
- суха кожа, обрив, сърбящ обрив
- кожен обрив с образуване на плаки или белене на кожата
- обрив, зачервяване на кожата, образуване на мехури в областта на устните, очите или устата, белене на кожата, висока температура
- оток, предимно в областта на лицето и гърлото
- повишена чувствителност на кожата към слънце

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- замаяност с усещане за световъртеж
- ниски нива на натрий в кръвта

Ако някоя от тези реакции Ви засегне тежко, информирайте Вашия лекар. Може да се наложи да спрете приема на Rasilamlo.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rasilamlo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след **Годен до: / EXP**. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rasilamlo

- Всяка филмирана таблетка Rasilamlo 150 mg/5 mg съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат) и 5 mg амлодипин (като безилат). Другите съставки са: микрокристална целулоза, кросповидон, повидон, магнезиев стеарат, колоиден безводен силициев диоксид, хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол, талк, жълт железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172).
- Всяка филмирана таблетка Rasilamlo 150 mg/10 mg съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат) и 10 mg амлодипин (като безилат). Другите съставки са: микрокристална целулоза, кросповидон, повидон, магнезиев стеарат, колоиден безводен силициев диоксид, хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол, талк и жълт железен оксид (E172).
- Всяка филмирана таблетка Rasilamlo 300 mg/5 mg съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат) и 5 mg амлодипин (като безилат). Другите съставки са: микрокристална целулоза, кросповидон, повидон, магнезиев стеарат, колоиден безводен силициев диоксид, хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол, талк и жълт железен оксид (E172).
- Всяка филмирана таблетка Rasilamlo 300 mg/10 mg съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат) и 10 mg амлодипин (като безилат). Другите съставки са: микрокристална целулоза, кросповидон, повидон, магнезиев стеарат, колоиден безводен силициев диоксид, хипромелоза, макрогол, талк и жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Rasilamlo и какво съдържа опаковката

Rasilamlo 150 mg/5 mg филмирани таблетки са светложълти, изпъкнали, овални филмирани таблетки със скосени ръбове и релефно вдлъбнато означение “T2” от едната страна и “NVR” от другата страна.

Rasilamlo 150 mg/10 mg филмирани таблетки са жълти, изпъкнали, овални филмирани таблетки със скосени ръбове и релефно вдлъбнато означение “T7” от едната страна и “NVR” от другата страна.

Rasilamlo 300 mg/5 mg филмирани таблетки са тъмножълти, изпъкнали, овални филмирани таблетки със скосени ръбове и релефно вдлъбнато означение “T11” от едната страна и “NVR” от другата страна.

Rasilamlo 300 mg/10 mg филмирани таблетки са кафяво-жълти, изпъкнали, овални филмирани таблетки със скосени ръбове и релефно, вдлъбнато означение “T12” от едната страна и “NVR” от другата страна.

Rasilamlo се предлага в опаковки, съдържащи 14, 28, 56 или 98 таблетки (в календарни блистери), 30 или 90 таблетки (в нормални блистери) и 56x1 таблетки (в перфорирани еднородови блистери).

Предлага се също така в групови опаковки от 98 таблетки (2 опаковки по 49) и 280 таблетки (20 опаковки по 14) в календарни блистери и 98x1 таблетки (2 опаковки от 49x1) като перфорирани еднородови блистери.

Не всички видове опаковки и количество вещество в дозова единица могат да се предлагат във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

Производител

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ПРЕПОРЪЧВАЩИ ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за алискирен / алискирен, амлодипин / алискирен, хидрохлоротиазид, научните заключения на CHMP са, както следва:

По време на периода за докладване, няколко сериозни и несериозни нежелани лекарствени реакции (НЛР), свързани с „хипонатриемия“, получени от източници на постмаркетингови данни, са предизвикали безпокойство, което е довело до подаването на обобщаващ преглед от Притежателя на разрешението за употреба (ПРУ). Обобщаващият преглед обхваща 187 случая, 57 от които са достатъчно добре документирани, в 8 от случаите не може да бъде изключена причинно-следствена връзка. Също, не може да бъде изключено наличие на причинно-следствена връзка при 3 допълнителни случая, в които тежката хипонатриемия е била свързана с неврологични симптоми, като мозъчен оток или нарушение на съзнанието и мозъчен оток.

ПРУ е подал анализ на 1 407 случая на „диспнея“, в 13 от които симптомът изчезва при липса на провокация, а в три се появява отново при повторна провокация. PRAC счита, че случаите на изчезване на симптома при липса на провокация и поява отново при повторна провокация, са важно доказателство за наличие на причинно-следствена връзка, която допринася за потвърждаване на сигнала, свързан с безопасността.

Поради тази причина, с оглед наличните данни относно алискирен / алискирен, амлодипин / алискирен, хидрохлоротиазид, PRAC прецени, че промените в продуктова информация са основателни. CHMP е съгласен с научните заключения, направени от PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешението за употреба

Въз основа на научните заключения за алискирен / алискирен, амлодипин / алискирен, хидрохлоротиазид, CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) алискирен/ алискирен, амлодипин/ алискирен, хидрохлоротиазид, е благоприятно с предложените промени в продуктова информация.

CHMP препоръчва промяна в условията на разрешението за употреба.