

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (aliskiren) (като хемифумарат), 5 mg амлодипин (amlodipine) (като безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Лилаво-бяла, овална, изпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове и изпъкналото релефно означение "YUY" от едната страна и "NVR" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rasitrio е показан за лечение на есенциална хипертония като заместителна терапия при възрастни пациенти, на които артериалното налягане е адекватно контролирано с алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, прилагани едновременно в доза същата, като във фиксираната комбинация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната доза Rasitrio е една таблетка дневно.

Пациентите, приемащи алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид като отделни таблетки, едновременно по едно и също време на деня, могат да преминат към фиксирана комбинация от една таблетка Rasitrio съдържаща същите съставки и дози.

Фиксираната дозова комбинация трябва да се прилага само след постигане на стабилен ефект от прилаганите едновременно монокомпоненти, след титриране на дозата. Дозата трябва да се индивидуализира и адаптира, в зависимост от клиничното повлияване на пациентите.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст на 65 години и повече

Има доказателство за повишен риск от поява на нежелани събития, свързани с хипотония при пациенти на възраст 65 години или повече, лекувани с Rasitrio. За това се препоръчва повишено внимание, при прилагане на Rasitrio при пациенти на възраст 65 години или повече.

Препоръчителната начална доза на алискирен в тази пациентска група 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.

Пациенти в старческа възраст на 75 години и повече

Съществуват силно ограничени данни, относно употребата на Rasitrio, при пациенти на възраст 75 години или повече (вж. точка 5.2). Употребата на Rasitrio при пациенти на възраст 75 години или повече, трябва да бъде ограничена до пациенти, при които е постигнат контрол върху артериалното налягане с комбинацията алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, приемани едновременно, при липса на проблеми с безопасността, по-специално хипотония. Препоръчва се изключително внимание, включващо често мониториране на артериалното налягане (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация (GFR) съответно 89-60 ml/min/1,73 m² и 59-30 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.4 и 5.2). Поради съдържанието на хидрохлоротиазид Rasitrio е противопоказан при пациенти с анурия и при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Едновременното приложение на Rasitrio с ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) или инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) при пациенти с бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m²) е противопоказно (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Rasitrio е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при прилагане на Rasitrio при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане или пациенти с прогресиращо чернодробно заболяване. Препоръки за дозиране на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не са установени (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели с малко вода. Rasitrio трябва да се приема веднъж дневно с лека храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Rasitrio не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, към други дихидропиридинови производни или към сулфонамидни производни.
- Анамнеза за ангиоедем при прием на алискирен.
- Вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).
- Анурия.
- Тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Хипонатриемия, хиперкалциемия, симптоматична хиперурикемия и рефрактерна хипокалиемия.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Едновременната употреба на алискирен с циклоспорин и итраконазол, два много мощни белтъчни инхибитора на Р-гликопротеина (P-gp) и с други белтъчни инхибитори на P-gp (напр. хинидин) е противопоказана (вж. точка 4.5).
- Едновременното приложение на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.2, 4.4, 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.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

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

Подобно на други антихипертензивни лекарствени продукти, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемично сърдечносъдова болест, би могло да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Симптоматична хипотония се наблюдава с по-голяма честота при пациенти с неусложнена хипертония, лекувани с Rasitrio, отколкото при пациенти, лекувани с двойни комбинации на алискирен/амлодипин, алискирен/хидрохлоротиазид или амлодипин/хидрохлоротиазид.

При пациентите могат да настъпят реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид, като вероятността е по-голяма при пациентите с алергия и астма.

Системен лупус еритематодес

Съобщава се, че тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да обострят или да активират системен лупус еритематодес.

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

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има съобщение за случаи на хипотония, синкоп, инсулт, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), при чувствителни индивиди, особено при комбиниране на лекарствени продукти, които повлияват тази система (вж. точка 5.1). Затова, двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система чрез комбиниране на алискирен с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE инхибитор) или ангиотензин II рецепторен блокер (АРБ) не се препоръчва. Необходимо е внимателно проследяване на артериалното налягане, бъбречната функция и електролитите, ако съвместното приложение е сметне за абсолютно необходимо.

Приложението на алискирен в комбинация с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точка 4.3).

Гериатрични пациенти на възраст 65 години и повече

Необходимо е особено внимание при прилагане на Rasitrio при пациенти на възраст 65 години или повече. Симптоматична хипотония се наблюдава с по-голяма честота при пациенти, с неусложнена хипертония, лекувани с Rasitrio, отколкото при пациенти, лекувани с двойни комбинации от алискирен/амлодипин, алискирен /хидрохлоротиазид или амлодипин/хидрохлоротиазид. Пациентите на възраст 65 години или повече, са по-склонни към получаването на нежелани реакции, свързани с хипотония в хода на лечението с Rasitrio (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).

Гериатрични пациенти на възраст 75 години и повече

Има силно ограничени данни за ефикасността и безопасността на Rasitrio, при приложение при пациенти на възраст 75 години или повече. Препоръчва се изключително повишено внимание, включващо често мониториране на кръвното налягане (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност

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

Няма налични данни за сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемост, при приложение на Rasitrio 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 Rasitrio, 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 коригира преди прилагането на Rasitrio, или лечението трябва да започне под непосредствено лекарско наблюдение.

Електролитния дисбаланс

Лечението с Rasitrio трябва да се започне само след коригиране на хипокалиемията и съпътстващата хипомагнезиемия. Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипокалиемия или да обострят предшестваща хипокалиемия. Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, чието състояние е свързано със повишена загуба на калий, като например сол губещи нефропатии или преренално (кардиогенно) увреждане на бъбречната функция. Ако по време на терапия с хидрохлоротиазид се развие хипокалиемия, приемът на Rasitrio трябва да се преустанови до стабилно възстановяване на баланса на калия.

При употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациенти с чернодробна цироза, пациенти със засилена диуреза, пациенти с неадекватен перорален прием на електролити и пациенти, които получават едновременно лечение с кортикостероиди или адренотропни хормони (АСТН) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Обратното, 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. Едновременното приложение на алискирен с ACE инхибитори или ARB е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точка 4.3, 4.5 и 4.8).

Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза или да обострят предшестваща хипонатриемия. Наблюдавана е хипонатриемия, съпроводена от неврологична симптоматика (гадене, прогресивна дезориентация, апатия). Лечението с хидрохлоротиазиди трябва да се започва след коригиране на предшестваща хипонатриемия. В случай на тежка или бързо развиваща се хипонатриемия по време на лечението с Rasitrio, лечението трябва да бъде спряно до нормализиране на нивата на натрия.

Всички пациенти, приемащи тиазидни диуретици трябва периодично да бъдат проследявани за електролитни нарушения, особено на калия, натрия и магнезия.

Тиазидните диуретици намаляват екскрецията на калций с урината и могат да предизвикат преходно и леко покачване на серумния калций, при липсата на известни нарушения в калциевия метаболизъм. Rasitrio е противопоказан при пациенти с хиперкалциемия и трябва да се прилага само след коригиране на предшестваща хиперкалциемия. Приемът на Rasitrio трябва да бъде прекратен при развитие на хиперкалциемия по време на лечението. Серумните нива на калция трябва периодично да се проверяват по време на лечението с тиазиди. Подчертаната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания на функцията на паратиреоидните жлези.

Няма доказателства дали Rasitrio може да намали или предотврати диуретик-индуцирана хипонатриемия. Хлорният дефицит като цяло е лек и обикновено не изисква лечение.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Тиазидните диуретици могат да ускорят азотемията при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Когато Rasitrio се прилага при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумните електролити, включително на калия, креатинина и пикочната киселина. Няма налични данни за пациенти с хиперкалциемия и тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ или $1,70 \text{ mg/dl}$ при жени и $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ или $2,00 \text{ mg/dl}$ при мъже и/или определена скорост на гломерулна филтрация (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), анамнеза за диализа, нефротичен синдром или реноваскуларна хипертония. Поради съдържанието на хидрохлоротиазид, Rasitrio е противопоказан при пациенти с хипертония и тежко бъбречно увреждане (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) или анурия (вж. точки 4.2. и 4.3). Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата (РААС) система е необходимо повишено внимание, при прилагане на Rasitrio, при наличието на предразполагащи развитие на бъбречна недостатъчност състояния, като хиповолемия (напр. поради кръвозагуба, тежка или продължителна диария, продължително повръщане и др.), сърдечно заболяване, чернодробно заболяване, захарен диабет или бъбречно заболяване. Едновременното приложение на алискирен с ACE инхибитори или АРБ е противопоказно при пациенти с бъбречно увреждане (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). По време на пост-маркетинговия опит се съобщава за случаи на остра бъбречна недостатъчност, обратима при преустановяване на лечението, при рискови пациенти, получаващи алискирен. В случай на някакви признаци на бъбречна недостатъчност, алискирен трябва веднага да бъде прекратен.

Липсва опит с приложението на Rasitrio при пациенти, при които наскоро е била извършена бъбречна трансплантация, затова се налага повишено внимание при такива пациенти.

Чернодробно увреждане

Rasitrio е противопоказан при пациенти с хипертония и тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2). Необходимо е повишено внимание при прилагане на Rasitrio при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане или с прогресиращо чернодробно заболяване (вж. точки 4.2 и 5.2).

Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране.

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Подобно на другите вазодилататори, при пациентите страдащи от аортна или митрална стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия е показано специално повишено внимание, при приложение на амлодипин.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да нарушат глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочната киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на пероралното хипогликемично средство по време на лечението с Rasitrio. Едновременното приложение на Rasitrio с АРБ или АСЕ инхибиторие противопоказно при пациенти със захарен диабет (вж. точка 4.3).

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид Rasitrio е противопоказан при симптоматична хиперурикемия (вж. точка 4.3). Хидрохлоротиазид може да повиши серумните нива на пикочната киселина, поради намаления клирънс на пикочната киселина и може да причини или да обостри хиперурикемията, както и да ускори появата на подагра при предразположени пациенти.

Тиазидите намаляват екскрецията на калций с урината и могат да предизвикат преходно и леко покачване на серумния калций при липсата на известни нарушения в калциевия метаболизъм. Rasitrio е противопоказан при пациенти с хиперкалциемия и трябва да се прилага само след коригиране на предшестваща хиперкалциемия. Приемът на Rasitrio трябва да бъде прекратен при развитие на хиперкалциемия по време на лечението. Серумните нива на калция трябва периодично да се проследяват по време на лечението с тиазиди. Подчертаната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания на функцията на паратиреоидните жлези.

Стеноза на бъбречната артерия

Няма налични контролирани клинични данни за употребата на Rasitrio при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерия на единствен бъбрек. Все пак, както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, е налице повишен риск от бъбречна недостатъчност, включително остра бъбречна недостатъчност, при лечение на пациенти със стеноза на бъбречната артерия с алискирен. Затова при такива пациенти се налага повишено внимание. При възникване на бъбречна недостатъчност, лечението трябва да бъде прекратено.

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 (РААС), 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 лекарствени продукти, 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 АСЕ 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 Rasitrio, 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.

Фоточувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението с Rasitrio възникне реакция на фоточувствителност, се препоръчва спиране на лечението. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, се препоръчва защита на областите, изложени на слънце или изкуствена UVA светлина.

Остра закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазидът е сулфонамид и е свързан с реакция на идиосинкразия, водеща до остра транзиторна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно намаляване на зрителната острота или болка в очите и обичайно възникват в рамките на часове до седмици след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до перманентна загуба на зрението. Първоначалното лечение е да се прекрати приема на хидрохлоротиазид, колкото се може по-бързо. Ако не се постигне контрол върху вътреочното налягане трябва да се имат предвид своевременно медицинско или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Информация за взаимодействията на Rasitrio

Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с хипертония не показва клинично значими промени в стационарната експозиция (AUC) и C_{max} на алискирен, амлодипин или хидрохлоротиазид, спрямо съответните двойни комбинации.

Лекарствени продукти, повлияващи нивото на серумния калий: Калий-губещият ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на алискирен. Все пак, ефектът на хидрохлоротиазид върху серумния калий се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти, свързани със загубата на калий и хипокалиемия (напр. други калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, адренокортикотропен хормон (АСТН), амфотерицин, карбенолоксон, пеницилин G, производни на салициловата киселина). Обратно, 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. Комбинирането на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарствени продукти, които се влияят от промени в нивата на серумния калий: Препоръчва се периодически мониториране на нивата на серумния калий, при приложение на Rasitrio едновременно с лекарствени продукти, които се влияят от промени в нивата на серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди, антиаритмици).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включващи селективни циклооксигеназа-2 инхибитори (COX-2 инхибитори), ацетилсалицилова киселина и неселективни НСПВС: Като и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, НСПВС могат да понижат антихипертензивния ефект на алискирен. НСПВС могат също така да отслабят диуретичната и антихипертензивната активност на хидрохлоротиазид.

При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст) прилагането на алискирен и хидрохлоротиазид 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 Rasitrio с НСПВС е необходимо повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст.

Информация за взаимодействията на алискирен

Противопоказан (вж. точка 4.3)

- Двойна блокада на РААС

Приложението на алискирен в комбинация с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказано при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

- Мощни инхибитори на Р-гликопротеин (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 Р-gp е противопоказана (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва (вж. точка 4.2)

- Сок от грейпфрут

Прилагането на сок от грейпфрут с алискирен води до понижаване на AUC и $C_{\max}$ на алискирен. Едновременното прилагане 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. Това понижение вероятно се дължи на инхибиране от сока от грейпфрут на усвояването на алискирен, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид, в гастроинтестиналния тракт. Следователно, поради опасността от неуспех на лечението, Rasitrio не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение

- Взаимодействия с Р-gp

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

- *Умерени инхибитори на P-гликопротеин (P-gp)*

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-gp (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. Комбинирането на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

- *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.

Поради 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 при коригиране на терапията 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).

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 повишават 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 (ОАТР)*

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 ОАТР и алискирен, при едновременно приложение (вж. “Взаимодействие със сок от грейпфрут”).

Информация относно взаимодействията на амлодипин

Повлияване на амлодипин от други лекарствени продукти

Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение

- *CYP3A4 инхибитори*

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 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 фибриляция 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.

Информация за взаимодействия на хидрохлоротиазид

При едновременно прилагане следните лекарствени продукти биха могли да взаимодействат с тиазидните диуретици:

Не се препоръчват

- *Литий*

Тиазидите намаляват бъбречния клирънс на лития, следователно рискът от литиева токсичност се повишава при прилагане на хидрохлоротиазид. Не се препоръчва едновременното прилагане на литий и хидрохлоротиазид. Ако комбинацията се оказва крайно необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития по време на едновременната употреба.

Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение

- *Алкохол, барбитурати или наркотици*

Едновременното прилагане на тиазидните диуретици с вещества, които също имат понижаваш кръвното налягане ефект (напр. чрез намаляване на активността на централната нервна система или директна вазодилатация) може да потенцира появата на ортостатична хипотония.

- *Амантадин*

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

- *Антидиабетни вещества (напр. инсулин и перорални антидиабетни средства)*

Тиазидите могат да нарушат глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозите на антидиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4). Метформин трябва да се приема с повишено внимание поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

- *Антихолинергични средства и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет*

Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден), вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха. Обратно, очаква се прокинетичните вещества като цизарпид да могат да намалят бионаличността на тиазидните диуретици.

- *Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра*

Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробеницид или сулфинпиразон. Едновременното прилагане с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

- *Лекарствени продукти, които могат да индуцират torsades de pointes*

Поради риска от хипокалиемия хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание с продукти, които могат да индуцират *torsades de pointes*, по-специално антиаритмици Клас Ia и Клас III, както и някои антипсихотици.

- *Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на натрия*

Хипонатриемичният ефект на диуретиците може да се усили при съвместно приложение с определени лекарствени продукти като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични средства и др. Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение на тези лекарствени продукти.

- *Бета блокери и diazoxid*

Едновременното приложение на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, и бета-блокери може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат хипергликемичния ефект на diazoxid.

- *Йонообменни смоли*

Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се намалява от холестирамин или холестипол. Това може да доведе до субтерапевтични ефекти на тиазидните диуретици. Прилагането на хидрохлоротиазид и на йонообменните смоли поотделно, така че хидрохлоротиазид да се прилага поне 4 часа преди или 4-6 часа след приложението на йонообменната смола, би намалило взаимодействието.

- *Витамин D и калциеви соли*

Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачването на серумния калций. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да доведе до хиперкалциемия при пациенти предразположени към хиперкалциемия (напр. при хиперпаратиреоидизъм, злокачествени заболявания или витамин D-медиран състояние) чрез повишаване на тубулната калциева реабсорбция.

- *Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти*

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на скелетно-мускулните релаксанти, като производните на курапе.

- *Цитотоксични средства*

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните средства (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

- *Дигоксин или други дигиталисови гликозиди*

Тиазид-индуцираната хипокалиемия или хипомагнезиемия създават условия за появата на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии (вж. точка 4.4).

- *Метилдопа*

Има отделни съобщения за случаи на хемолитична анемия, възникнала при едновременно прилагане на метилдопа и хидрохлоротиазид.

- *Йодни контрастни вещества*

В случай на диуретик-индуцирана дехидратация има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодните продукти. Пациентите трябва да се рехидратират преди прилагането на йодни контрастни вещества.

- *Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)*

Хидрохлоротиазид може да намали отговора към пресорни амини като норадреналин. Клиничната значимост на този ефект е неопределена и не е достатъчна за прекратяване на тяхната употреба.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Медицинските специалисти, предписващи Rasitrio, 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 Rasitrio 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 ренин-ангиотензин-алдостероновата система са свързани със сериозни фетални малформации и неонатална смърт. Като всяко лекарство, което директно взаимодейства с ренин-ангиотензин-алдостероновата система, 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.

Има ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при отоци по време на бременност, при гестационна хипертония или при прееклампсия поради риска от намаляване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без да има ползи по отношение на курса на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни, с изключение на редки случаи, в които не може да бъде приложено друго лечение.

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

При установяване на бременност по време на лечението, приемът на Rasitrio 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.

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Във високи дози тиазидите предизвикват интензивна диуреза и могат да потиснат образуването на кърмата.

Rasitrio не се препоръчва по време на кърмене. Ако Rasitrio се прилага по време на кърмене, дозите трябва да бъдат колкото се може по-ниски.

Фертилитет

Липсват клинични данни относно фертилитета при употребата на Rasitrio.

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 и на хидрохлоротиазид в дози до 4 mg/kg/ден (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак при шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че по време на приема на Rasitrio 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, сънливост, главоболие, умора или гадене, е възможно способността им за реагиране да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Комбинация алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

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

Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при Rasitrio са хипотония и замаяност. Нежеланите реакции съобщени по-рано при някоя от съставките на Rasitrio (алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид) и изброени в съответния параграф на съответния компонент, могат да възникнат и при Rasitrio.

Таблично представяне на нежеланите реакции:

Нежеланите реакции за алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид са изброени в зависимост от тяхната 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.

Информация за Rasitrio

Нарушения на нервната система	
Чести	Замаяност
Съдови нарушения	
Чести	Хипотония
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Периферни отоци

Периферните отоци са позната, дозозависима нежелана реакция на амлодипин, за която се съобщава също така и при постмаркетинговия опит с алискирен. Честотата на периферните отоци при Rasitrio в краткосрочно двойно активно контролирано проучване е била 7,1%, спрямо 8,0% за алискирен/амлодипин, 4,1% за амлодипин/хидрохлоротиазид и 2,0% за алискирен/хидрохлоротиазид.

Честотата на всички нежелани събития, потенциално свързани с хипотония, в краткосрочно активно контролирано проучване е била 4,9% при Rasitrio, спрямо 3,7% при двойните комбинации. При пациентите на възраст ≥ 65 години, честотата е била 10,2% при Rasitrio, спрямо 5,4% при двойните комбинации.

Допълнителна информация за отделните съставки

Други нежелани реакции, наблюдавани при някоя от отделните съставки могат да възникнат и при Rasitrio, въпреки че не са наблюдавани по време на клиничните изпитвания.

Алискирен

Сериозните нежелани реакции включват анафилактична реакция и ангиоедем, които са съобщени по време на постмаркетинговия период и могат да възникнат рядко (по-малко от 1 случай на 1 000 пациенти). Най-честата нежелана реакция е диария.

Таблично представяне на нежеланите реакции:

Известните при прилагане на алискирен нежелани реакции са представени в таблицата по-долу, като е използвана същата конвенция, както при описването им във фиксираната комбинация.

Нарушения на имунната система	
Редки	Анафилактична реакция, реакции на свръхчувствителност
Сърдечни нарушения	
Чести	Замаяност
Нечести	Сърцебиене, периферни отоци
Съдови нарушения	
Нечести	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Диария
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Чернодробно нарушение*, жълтеница, хепатит, чернодробна недостатъчност**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН), реакции на устната лигавица, обрив, сърбеж, уртикария
Редки	Ангиедем, еритем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Остра бъбречна недостатъчност, бързо увреждане
Изследвания	
Чести	Хиперкалиемия
Нечести	Повишаване на чернодробните ензими
Редки	Намаляване на хемоглобина, намаляване на хематокрита, повишаване на серумния креатинин

*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.

Описание на избрани нежелани реакции:

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

В хода на контролирани 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 има съобщения за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика). При част от пациентите 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 (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 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. Едновременното приложение на алискирен с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация: Въз основа на ограниченото количество данни за безопасност, получени в хода на фармакокинетично проучване на алискирен, прилаган за лечение при при 39 деца с хипертония на възраст от 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

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки	Левкопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
Много редки	Алергични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки	Хипергликемия
Психични нарушения	
Нечести	Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия
Редки	Обърканост

Нарушения на нервната система	
Чести	Сънливост, главоболие (особено при започване на лечението)
Нечести	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, параестезия
Много редки	Хипертония, периферна невропатия
Нарушения на очите	
Нечести	Зрителни нарушения (включително диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	
Чести	Палпитации
Много редки	Миокарден инфаркт, аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно трептене)
Съдови нарушения	
Чести	Зачервяване
Много редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Диспнея, ринит
Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Болка в корема, гадене
Нечести	Повръщане, диспепсия, промяна в ритъма на дефекация (включително диария и запек), сухота в устата
Много редки	Панкреатит, гастрит, гингивална дисплазия
Хепатобилиарни нарушения	
Много редки	Хепатит, жълтеница, повишаване на чернодробните ензими (предимно свързани с холестаза)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, сърбеж, обрив, екзантем
Много редки	Ангиедем, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, едем на Quincke, фоточувствителност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Отек на глезените
Нечести	Артралгия, миалгия, мускулни крампи, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Микционни нарушения, никтурия, повишена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	Импотентност, гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Оток, умора
Нечести	Гръдна болка, астения, болка, неразположение
Изследвания	
Нечести	Повишение на телото, понижаване на телото

Съобщавани са отделни случаи на екстрапирамиден синдром.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е широко изписван в продължение на много години, често в по-високи дози от съдържащите се в Rasitrio. Следващите нежелани реакции са съобщени при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, прилагани самостоятелно, включително хидрохлоротиазид:

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Тромбоцитопения, понякога с пурпура
Много редки	Агранулоцитоза, потискане на костния мозък, хемолитична анемия, левкопения
С неизвестна честота	Апластична анемия
Нарушения на имунната система	
Много редки	Свърхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Хипокалиемия
Чести	Хиперурикемия, хипомагнезиемия, хипонатриемия
Редки	Хиперкалциемия, хипергликемия, влошаване на диабета
Много редки	Хипохлоремична алкалоза
Психични нарушения	
Редки	Депресия, нарушения на съня
Нарушения на нервната система	
Редки	Замаяност, главоболие, парестезии
Нарушения на очите	
Редки	Зрително увреждане
С неизвестна честота	Остра закритоъгълна глаукома
Сърдечни нарушения	
Редки	Сърдечни аритмии
Съдови нарушения	
Чести	Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки	Респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Понижен апетит, леко гадене и повръщане
Редки	Стомашен дискомфорт, запек, диария
Много редки	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Редки	Интрахепатална холестаза, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Уртикария и други видове обрив
Редки	Реакции на фоточувствителност
Много редки	Реакции, наподобяващи кожен лупус еритематодес, реактивиране на кожен лупус еритематодес, некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза
С неизвестна честота	Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	Бъбречна дисфункция, остра бъбречна недостатъчност

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести	Импотентност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
С неизвестна честота	Астения, пирексия
Изследвания	
Много чести	Повишаване на холестерола и триглицеридите
Редки	Глюкозурия

4.9 Предозиране

Симптоми

Най-вероятната проява на предозиране с Rasitrio би била хипотония, свързана с комбинирания антихипертензивен ефект на алискирен, амлодипин и хидрохлортиазид.

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.

Предозирането с хидрохлортиазид е свързано със загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация в резултат на ексцесивната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да предизвика мускулни спазми и/или изразена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени средства.

Лечение

При поява на симптоматична хипотония по време на лечението с Rasitrio 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 C09XA54

Rasitrio обединява три антихипертензивни активни вещества, с допълващ се механизъм за контролиране на кръвното налягане, при пациенти с есенциална хипертония: алискирен принадлежи към класа на директните ренинови инхибитори, амлодипин - към класа на калциевите антагонисти, а хидрохлоротиазид - към класа на тиазидните диуретици. При комбинирането им, сборният ефект от потискането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, медираната от калциевите канали вазодилатация и екскрецията на натриев хлорид води до понижаване на артериалното налягане в по-голяма степен, отколкото при съответните двойни комбинации.

Комбинацията алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

Прилагането на Rasitrio веднъж дневно, при пациенти с хипертония, води до значително значимо понижение както на систолното, така и на диастолното кръвно налягане, което продължава през целия 24-часов дозов интервал. Наблюдавано е по-силно понижение на кръвното налягане при прилагане на Rasitrio, спрямо всяка една от двойните комбинации на всеки час, включително ранните сутрешни часове, при 24-часово амбулаторно проследяване на кръвното налягане.

Rasitrio е проучен в двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано проучване при 1 181 пациенти, от които 773 са били класифицирани като такива с умерена хипертония (срCAN 160-180 mmHg), а 408 - като такива с тежка хипертония (срCAN >180 mmHg), в началото на проучването. Голям брой от пациентите са били със затлъстяване (49%) и около 14% от цялата популация са имали диабет. През първите 4 седмици от двойно-сляпото лечение, пациентите са приемали тройна комбинация алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) или двойни комбинации с алискирен/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), алискирен/амлодипин 150/5 mg (N=282) и амлодипин/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Пациентите бързо са титрирани до по-висока доза след 4 седмици, за нови 4 седмици на двойно-сляпо лечение с алискирен/амлодипин/HCTZ 300/10/25 mg, алискирен/HCTZ 300/25 mg, алискирен/амлодипин 300/10 mg и амлодипин/HCTZ 10/25 mg.

При това проучване, Rasitrio, в доза от 300/10/25 mg е довел до статистически значимо средно понижаване на кръвното налягане (сistolно/диастолно), спрямо изходното от 37,9/20,6 mmHg, спрямо 31,4/18,0 mmHg при комбинацията алискирен/амлодипин (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg при алискирен/хидрохлоротиазид (300/25 mg) и 30,8/17,0 mmHg при амлодипин/хидрохлоротиазид (10/25 mg), при пациенти с умерена до тежка хипертония. При пациенти с тежка хипертония (САН ≥ 180 mmHg), понижението на кръвното налягане, спрямо изходното при Rasitrio и двойните комбинации е било съответно 49,5/22,5 mmHg, спрямо 38,1/17,6 mmHg при комбинацията алискирен/амлодипин (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg при алискирен/хидрохлоротиазид (300/25 mg) и 39,9/17,8 mmHg при амлодипин/хидрохлоротиазид (10/25 mg). В подгрупа от 588 пациенти, в която пациентите на възраст >65 години са били слабо представени, а тези на възраст >75 години са били много слабо представени, комбинацията алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид (300/10/25 mg) води до понижение на средното систолно/диастолно кръвно, спрямо изходното от 39,7/21,1 mmHg, спрямо 31,3/18,74 mmHg при комбинацията алискирен/амлодипин (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg при комбинацията алискирен/хидрохлоротиазид (300/25 mg) и 29,2/16,4 mmHg при комбинацията амлодипин/хидрохлоротиазид (10/25 mg) (подгрупата включва пациенти без големи отклонения, определени като разлики в измереното систолично кръвно налягане, (САН) ≥ 10 mmHg в изходната или в крайната точка на проучването). Ефектът на Rasitrio е наблюдаван най-рано една седмица след започване на лечението. Ефектът на понижението на кръвното налягане при пациенти с умерена до тежка хипертония е бил независим от възрастта, пола, расата, индекса на телесна маса и свързаните с наднорменото тегло нарушения (метаболически синдром и диабет).

Rasitrio е бил свързан със значимо понижение на плазмената ренинова активност (ПРА) (-34%), спрямо изходните стойности, докато лечението с комбинацията амлодипин с хидрохлоротиазид е довело до повишаване на ПРА (+170%). Към момента клиничното значение на различните ефекти върху ПРА не е установено.

При 28 до 54 седмично отворено проучване за безопасност, ефикасността е измерена като вторична крайна точка и Rasitrio в доза от 300/10/25 mg е довел до понижението средно понижението на кръвното налягане (сistolно/диастолно) от 37,3/21,8 mmHg, в рамките на проведеното 28 до 54 седмично лечение. Ефикасността на Rasitrio се е запазила в рамките на една година лечение, без данни за загуба на ефект.

В рандомизирано, двойно-сляпо, активно-контролирано 36-седмично проучване при пациенти в старческа възраст, при които не е постигнат контрол на кръвното налягане с алискирен/HCTZ 300/25 mg (САН ≥ 140 mmHg), е наблюдавано в последствие клинично значимо понижението на АН в края на 36-та седмица при пациентите, приемащи Rasitrio в доза от 300/10/25 mg (от понижението на ссСАН/ссДАН с 15,0/8,6 mmHg на 22-ра седмица, до понижението с 30,8/14,1 mmHg на 36-та седмица).

Rasitrio е прилаган при над 1 155 пациенти, във вече приключили клинични изпитвания, включително 182 пациенти, за една година и повече. Лечението с Rasitrio се понася добре при дози до 300 mg/10 mg/25 mg, с обща честота на нежелани събития, подобна на тази при съответните двойни комбинации, с изключение на симптоматична хипотония. Честотата на всички нежелани събития, потенциално свързани с хипотония, в краткосрочно активно контролирано проучване е била 4,9% при Rasitrio, спрямо 3,7% при двойните комбинации. При пациентите на възраст ≥ 65 години, честотата е била 10,2% при Rasitrio, спрямо 5,4% при двойните комбинации.

Честотата на нежеланите събития не показва никаква връзка с пола, възрастта (с изключение на симптоматичната хипотония), индекса на телесна маса, расата или етноса. Нежеланите реакции като цяло са били леки и с преходен характер. Има много ограничени данни за безопасността при пациенти на възраст >75 години или при пациенти със значителна сърдечно-съдова коморбидност. Прекъсване на терапията поради поява на нежелана реакция е наблюдавано при 3,6% от пациентите, лекувани с Rasitrio, спрямо 2,4% при алискирен/амлодипин, 0,7% при алискирен/хидрохлоротиазид и 2,7% при амлодипин/хидрохлоротиазид.

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 последствия 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, калциевият антагонист амлодипин 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 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 понижение 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 гериатрични пациенти с хипертония, на възраст 65 години или повече и гериатрични пациенти на възраст 75 години или повече (30%), 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, включващо 820 пациенти с исхемична левокамерна дисфункция, не са наблюдавани промени в камерното ремоделиране, оценено чрез левокамерния краен систолен обем в групата на алискирен спрямо плацебо при добавянето им към основната терапия.

Комбинираната честота на сърдечно-съдова смъртност, хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност, повторен коронарен инцидент, инсулт и ресусцитация при внезапна сърдечна смърт е подобна в групата на алискирен и в тази на плацебо. Независимо от това, при пациентите, приемащи алискирен е наблюдавана в статистически значимо по-голяма степен хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция при сравнение с групата на плацебо.

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 $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 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 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 блокатор. Проучването е прекратено преждевременно, тъй като при участниците не са наблюдавани ползи от прилагането на алискирен. Резултатите от проучването показват коефициент на риск за първична крайна точка от 1,11, в полза на плацебо (95% Доверителен интервал: 1,00, 1,23, 2-странен $p=0,05$). Освен това, е наблюдавана повишена честота на нежелани събития при алискирен, спрямо плацебо (37,9% спрямо 30,2%). По-специално е наблюдавана повишена честота на бъбречна дисфункция (14,0% спрямо 12,1%), на хиперкалиемия (38,9% спрямо 28,8%), на събития свързани с хипотония (19,7% спрямо 16,2%) и на инсулт (3,4% спрямо 2,6%) като крайни точки. Повишената честота на инсулт е по-силно изразена при пациентите с бъбречна недостатъчност.

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 (вж. точка 4.4).

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 Rasitrio 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] $p=0,20$.

Хидрохлоротиазид

Мястото на действие на тиазидните диуретици е главно в дисталните извити каналчета на бъбреците. Доказано е, че в бъбречната кора съществува рецептор с висок афинитет, който представлява основното място на свързване за действието на тиазидните диуретици и инхибирането на транспорта на NaCl в дисталните извити каналчета. Начинът на действие на тиазидните диуретици е чрез инхибиране на Na+Cl- симпортера, чрез конкуриране за Cl- мястото, като по този начин повлиява механизмите за реабсорбция на електролити: директно чрез покачване на екскрецията на натрий и хлор в приблизително еднаква степен, и индиректно чрез това диуретично действие, понижавайки плазмения обем с последващо повишаване на плазмената ренинова активност, секрецията на алдостерон и загуба на калий с урината, и понижаване на серумния калий.

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Комбинацията алискирен/амлодипин/ хидрохлоротиазид

След перорален прием на таблетка с фиксирана комбинация от алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, са достигнати пикови концентрации за алискирен до 1-2 часа, за амлодипин до 8 часа и за хидрохлоротиазид до 2-3 часа. Скоростта и степента на абсорбция на алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, след прилагане на таблетка с фиксираната комбинация, са подобни на тези, при прилагане като отделни форми на дозиране.

Резултатите от проучване за ефекта на храната, чрез приложение на стандартно хранене с високо съдържание на мазнини и таблетка с фиксирана комбинация от 300/10/25 mg, показват че храната намалява скоростта и степента на абсорбция на алискирен в таблетката с фиксирана комбинация, в степен подобна на тази при прилагане на алискирен като монотерапия. Храната не оказва влияние върху фармакокинетиката на амлодипин и хидрохлоротиазид в таблетката с фиксирана комбинация.

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-tau} 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.

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 (78%). 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 6-17 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. Наличните данни не предполагат възрастта, телесното тегло или пола да оказват някакво значимо влияние върху системната експозиция на алискирен (вж. точка 4.2).

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.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза (T_{max} около 2 часа).

Ефектът на храната върху абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако има такъв, има малка клинична значимост. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорално приложение е 70%.

Разпределение

Привидният обем на разпределение е 4-8 l/kg. Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70%), основно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид също така кумулира в еритроцитите приблизително 3 пъти повече отколкото в плазмата.

Биотрансформация и елиминиране

Хидрохлоротиазид се елиминира предимно като непроменено вещество. Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с време на полуживот средно 6 до 15 часа в крайната фаза на елиминиране. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно прилагане, а кумулирането е минимално при приложение веднъж дневно. Над 95% от абсорбираната доза се екскретира като непроменено вещество в урината. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули.

Линейност

Увеличаването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон.

Специални популации

Rasitrio е ефективно, антихипертензивно лечение за приложение веднъж дневно при възрастни пациенти, независимо от пола, възрастта, индекса на телесна маса и етноса.

Бъбречно увреждане

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид Rasitrio е противопоказан при пациенти с анурия или тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точка 4.3). Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

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) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Едновременното приложение на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори при пациенти с бъбречно увреждане (GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) е противопоказно (вж. точка 4.3).

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 амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречната функция.

Както може да се очаква за вещество, чийто клирънс се осъществява почти изцяло чрез бъбреците, бъбречната функция има изразен ефект върху кинетиката на хидрохлоротиазид. При наличие на бъбречно увреждане средните пикови плазмени нива и AUC на хидрохлоротиазид са повишени, а скоростта на екскреция в урината е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава трикратно увеличение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациентите с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно увеличение на AUC.

Чернодробно увреждане

Rasitrio е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

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

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 увеличение на AUC с приблизително 40-60%. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане.

Гериатрични пациенти

Няма налични данни за системната експозиция след прилагане на Rasitrio при гериатрични пациенти. При самостоятелно приложение при гериатрични пациенти (>65 години) AUC на алискирен е 50% по-висока от тази при млади индивиди. Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е подобно при пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти. Клирънсът на амлодипин е с тенденция за намаляване, което води до увеличение на AUC и елиминационния полу-живот при гериатричните пациенти. За това се препоръчва повишено внимание, при прилагане на Rasitrio при пациенти на възраст 65 години и повече и изключително повишено внимание при пациенти на възраст 75 години или повече (вж. точки 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1).

Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци. Няма специфични данни относно ефектите на хидрохлоротиазид при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация (на възраст под 18 години)

Фармакокинетиката на Rasitrio не е проучена. 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 перорален клирънс (CL/F) е съответно 22,5 и 27,4 l/час при момчетата и съответно 16,4 и 21,3 l/час при момичетата. Наблюдава се голяма вариабилност в експозицията. Данните при деца на възраст под 6 години са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Алискирен/хидрохлоротиазид и алискирен/амлодипин

Не са провеждани самостоятелни клинични проучвания за токсикологията на Rasitrio, тъй като са били проведени проучвания с отделните му съставки.

Профилът на токсичност на комбинациите алискирен/хидрохлоротиазид и алискирен/амлодипин е добре проучен при предклиничните проучвания. И двете комбинации са като цяло с добра поносимост при плъхове. Находките при 2-и 13-седмичните проучвания за перорална токсичност са били подобни на тези при отделните съставки.

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, уставновени в хода на проучване при здрави доброволци, се приемат за подходящи при 9-11 пъти нивата, въз основа на концентрациите във фекаса 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.

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

Хидрохлоротиазид

Проведените предклинични оценки в подкрепа на приложението на хидрохлоротиазид при хора включват *in vitro* изпитвания за генотоксичност и проучвания за репродуктивна токсичност и карциногенност при гризачи. Налице са множество клинични данни за хидрохлоротиазид и те са отразени в съответните точки.

Хидрохлоротиазид няма нежелателни ефекти върху фертилитета на двата пола при мишки и плъхове по време на проучвания, при които двата вида са били експонирани, чрез диетата, съответно на дози до 100 и 6 mg/kg./ден, преди чифтосването и по време на бременността. Тези дози на хидрохлоротиазид при мишки и плъхове, съответно превишават с 19 и 1,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора, според mg/m². (Изчислението предполага перорална доза от 6 mg/ден при 60-kg пациент.)

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

Червен железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu календарни блистери:

2 години

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu блистери:

2 години

PA/Alu/PVC – Alu календарни 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 и светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu календарни блистери:

Единична опаковка, съдържаща 14, 28, 56, 98 таблетки

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu блистери:

Единична опаковка, съдържаща 30, 90 таблетки

Еднодозова опаковка (перфориран еднодозов блистер) съдържащ 56x1 таблетка

Съставна 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

Съставна опаковка, съдържаща 98 таблетки (2 опаковки по 49).

Не всички видове опаковки 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/001-012

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

Дата на първо разрешаване: 22 ноември 2011

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е представена 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

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (aliskiren) (като хемифумарат), 5 mg амлодипин (amlodipine) (като безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светлорозова, овална, изпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове и дълбоко релефно означение "LIL" от едната страна и "NVR" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rasitrio е показан за лечение на есенциална хипертония като заместителна терапия при възрастни пациенти, на които артериалното налягане е адекватно контролирано с алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, прилагани едновременно в доза същата, като във фиксираната комбинация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната доза Rasitrio е една таблетка дневно.

Пациентите, приемащи алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид като отделни таблетки, едновременно по едно и също време на деня, могат да преминат към фиксирана комбинация от една таблетка Rasitrio съдържаща същите съставки и дози.

Фиксираната дозова комбинация трябва да се прилага само след постигане на стабилен ефект от прилаганите едновременно монокомпоненти, след титриране на дозата. Дозата трябва да се индивидуализира и адаптира, в зависимост от клиничното повлияване на пациентите.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст на 65 години и повече

Има доказателство за повишен риск от поява на нежелани събития, свързани с хипотония при пациенти на възраст 65 години или повече, лекувани с Rasitrio. За това се препоръчва повишено внимание, при прилагане на Rasitrio при пациенти на възраст 65 години или повече.

Препоръчителната начална доза на алискирен в тази пациентска група 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.

Пациенти в старческа възраст на 75 години и повече

Съществуват силно ограничени данни, относно употребата на Rasitrio, при пациенти на възраст 75 години или повече (вж. точка 5.2). Употребата на Rasitrio при пациенти на възраст 75 години или повече, трябва да бъде ограничена до пациенти, при които е постигнат контрол върху артериалното налягане с комбинацията алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, приемани едновременно, при липса на проблеми с безопасността, по-специално хипотония. Препоръчва се изключително внимание, включващо често мониториране на артериалното налягане (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация (GFR) съответно 89-60 ml/min/1,73 m² и 59-30 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.4 и 5.2). Поради съдържанието на хидрохлоротиазид Rasitrio е противопоказан при пациенти с анурия и при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Едновременното приложение на Rasitrio с ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) или инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) при пациенти с бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m²) е противопоказно (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Rasitrio е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при прилагане на Rasitrio при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане или пациенти с прогресиращо чернодробно заболяване. Препоръки за дозиране на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не са установени (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели с малко вода. Rasitrio трябва да се приема веднъж дневно с лека храна за предпочитане по едно и също време всеки ден. Rasitrio не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, към други дихидропиридинови производни или към сулфонамидни производни.
- Анамнеза за ангиоедем при прием на алискирен.
- Вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).
- Анурия.
- Тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Хипонатриемия, хиперкалциемия, симптоматична хиперурикемия и рефрактерна хипокалиемия.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Едновременната употреба на алискирен с циклоспорин и итраконазол, два много мощни белтъчни инхибитора на Р-гликопротеина (P-gp) и с други белтъчни инхибитори на P-gp (напр. хинидин) е противопоказана (вж. точка 4.5).
- Едновременното приложение на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.2, 4.4, 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.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

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

Подобно на други антихипертензивни лекарствени продукти, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемично сърдечносъдова болест, би могло да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Симптоматична хипотония се наблюдава с по-голяма честота при пациенти с неусложнена хипертония, лекувани с Rasitrio, отколкото при пациенти, лекувани с двойни комбинации на алискирен/амлодипин, алискирен/хидрохлоротиазид или амлодипин/хидрохлоротиазид.

При пациентите могат да настъпят реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид, като вероятността е по-голяма при пациентите с алергия и астма.

Системен лупус еритематодес

Съобщава се, че тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да обострят или да активират системен лупус еритематодес.

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

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има съобщение за случаи на хипотония, синкоп, инсулт, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), при чувствителни индивиди, особено при комбиниране на лекарствени продукти, които повлияват тази система (вж. точка 5.1). Затова, двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система чрез комбиниране на алискирен с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE инхибитор) или ангиотензин II рецепторен блокер (АРБ) не се препоръчва. Необходимо е внимателно проследяване на артериалното налягане, бъбречната функция и електролитите, ако съвместното приложение е сметне за абсолютно необходимо.

Приложението на алискирен в комбинация с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точка 4.3).

Гериатрични пациенти на възраст 65 години и повече

Необходимо е особено внимание при прилагане на Rasitrio при пациенти на възраст 65 години или повече. Симптоматична хипотония се наблюдава с по-голяма честота при пациенти, с неусложнена хипертония, лекувани с Rasitrio, отколкото при пациенти, лекувани с двойни комбинации от алискирен/амлодипин, алискирен /хидрохлоротиазид или амлодипин/хидрохлоротиазид. Пациентите на възраст 65 години или повече, са по-склонни към получаването на нежелани реакции, свързани с хипотония в хода на лечението с Rasitrio (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).

Гериатрични пациенти на възраст 75 години и повече

Има силно ограничени данни за ефикасността и безопасността на Rasitrio, при приложение при пациенти на възраст 75 години или повече. Препоръчва се изключително повишено внимание, включващо често мониториране на кръвното налягане (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност

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

Няма налични данни за сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемост, при приложение на Rasitrio 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 Rasitrio, 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 коригира преди прилагането на Rasitrio, или лечението трябва да започне под непосредствено лекарско наблюдение.

Електролитния дисбаланс

Лечението с Rasitrio трябва да се започне само след коригиране на хипокалиемията и съпътстващата хипомагнезиемия. Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипокалиемия или да обострят предшестваща хипокалиемия. Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, чието състояние е свързано със повишена загуба на калий, като например сол губещи нефропатии или преренално (кардиогенно) увреждане на бъбречната функция. Ако по време на терапия с хидрохлоротиазид се развие хипокалиемия, приемът на Rasitrio трябва да се преустанови до стабилно възстановяване на баланса на калия.

При употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациенти с чернодробна цироза, пациенти със засилена диуреза, пациенти с неадекватен перорален прием на електролити и пациенти, които получават едновременно лечение с кортикостероиди или адренотропни хормони (АСТН) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Обратното, 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. Едновременното приложение на алискирен с ACE инхибитори или ARB е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точка 4.3, 4.5 и 4.8).

Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза или да обострят предшестваща хипонатриемия. Наблюдавана е хипонатриемия, съпроводена от неврологична симптоматика (гадене, прогресивна дезориентация, апатия). Лечението с хидрохлоротиазиди трябва да се започва след коригиране на предшестваща хипонатриемия. В случай на тежка или бързо развиваща се хипонатриемия по време на лечението с Rasitrio, лечението трябва да бъде спряно до нормализиране на нивата на натрия.

Всички пациенти, приемащи тиазидни диуретици трябва периодично да бъдат проследявани за електролитни нарушения, особено на калия, натрия и магнезия.

Тиазидните диуретици намаляват екскрецията на калций с урината и могат да предизвикат преходно и леко покачване на серумния калций, при липсата на известни нарушения в калциевия метаболизъм. Rasitrio е противопоказан при пациенти с хиперкалциемия и трябва да се прилага само след коригиране на предшестваща хиперкалциемия. Приемът на Rasitrio трябва да бъде прекратен при развитие на хиперкалциемия по време на лечението. Серумните нива на калция трябва периодично да се проверяват по време на лечението с тиазиди. Подчертаната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания на функцията на паратиреоидните жлези.

Няма доказателства дали Rasitrio може да намали или предотврати диуретик-индуцирана хипонатриемия. Хлорният дефицит като цяло е лек и обикновено не изисква лечение.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Тиазидните диуретици могат да ускорят азотемията при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Когато Rasitrio се прилага при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумните електролити, включително на калия, креатинина и пикочната киселина. Няма налични данни за пациенти с хипертензия и тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ или $1,70 \text{ mg/dl}$ при жени и $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ или $2,00 \text{ mg/dl}$ при мъже и/или определена скорост на гломерулна филтрация (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), анамнеза за диализа, нефротичен синдром или реноваскуларна хипертония. Поради съдържанието на хидрохлоротиазид, Rasitrio е противопоказан при пациенти с хипертония и тежко бъбречно увреждане (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) или анурия (вж. точки 4.2. и 4.3). Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата (РААС) система е необходимо повишено внимание, при прилагане на Rasitrio, при наличието на предразполагащи развитие на бъбречна недостатъчност състояния, като хиповолемия (напр. поради кръвозагуба, тежка или продължителна диария, продължително повръщане и др.), сърдечно заболяване, чернодробно заболяване, захарен диабет или бъбречно заболяване. Едновременното приложение на алискирен с ACE инхибитори или АРБ е противопоказно при пациенти с бъбречно увреждане (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). По време на пост-маркетинговия опит се съобщава за случаи на остра бъбречна недостатъчност, обратима при преустановяване на лечението, при рискови пациенти, получаващи алискирен. В случай на някакви признаци на бъбречна недостатъчност, алискирен трябва веднага да бъде прекратен.

Липсва опит с приложението на Rasitrio при пациенти, при които наскоро е била извършена бъбречна трансплантация, затова се налага повишено внимание при такива пациенти.

Чернодробно увреждане

Rasitrio е противопоказан при пациенти с хипертония и тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2). Необходимо е повишено внимание при прилагане на Rasitrio при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане или с прогресиращо чернодробно заболяване (вж. точки 4.2 и 5.2).

Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране.

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Подобно на другите вазодилататори, при пациентите страдащи от аортна или митрална стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия е показано специално повишено внимание, при приложение на амлодипин.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да нарушат глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочната киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на пероралното хипогликемично средство по време на лечението с Rasitrio. Едновременното приложение на Rasitrio с АРБ или АСЕ инхибиторие противопоказно при пациенти със захарен диабет (вж. точка 4.3).

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид Rasitrio е противопоказан при симптоматична хиперурикемия (вж. точка 4.3). Хидрохлоротиазид може да повиши серумните нива на пикочната киселина, поради намаления клирънс на пикочната киселина и може да причини или да обостри хиперурикемията, както и да ускори появата на подагра при предразположени пациенти.

Тиазидите намаляват екскрецията на калций с урината и могат да предизвикат преходно и леко покачване на серумния калций при липсата на известни нарушения в калциевия метаболизъм. Rasitrio е противопоказан при пациенти с хиперкалциемия и трябва да се прилага само след коригиране на предшестваща хиперкалциемия. Приемът на Rasitrio трябва да бъде прекратен при развитие на хиперкалциемия по време на лечението. Серумните нива на калция трябва периодично да се проследяват по време на лечението с тиазиди. Подчертаната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания на функцията на паратиреоидните жлези.

Стеноза на бъбречната артерия

Няма налични контролирани клинични данни за употребата на Rasitrio при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерия на единствен бъбрек. Все пак, както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, е налице повишен риск от бъбречна недостатъчност, включително остра бъбречна недостатъчност, при лечение на пациенти със стеноза на бъбречната артерия с алискирен. Затова при такива пациенти се налага повишено внимание. При възникване на бъбречна недостатъчност, лечението трябва да бъде прекратено.

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 (РААС), 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 лекарствени продукти, 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 АСЕ 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 Rasitrio, 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.

Фоточувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението с Rasitrio възникне реакция на фоточувствителност, се препоръчва спиране на лечението. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, се препоръчва защита на областите, изложени на слънце или изкуствена UVA светлина.

Остра закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазидът е сулфонамид и е свързан с реакция на идиосинкразия, водеща до остра транзиторна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно намаляване на зрителната острота или болка в очите и обичайно възникват в рамките на часове до седмици след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до перманентна загуба на зрението. Първоначалното лечение е да се прекрати приема на хидрохлоротиазид, колкото се може по-бързо. Ако не се постигне контрол върху вътреочното налягане трябва да се имат предвид своевременно медицинско или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Информация за взаимодействията на Rasitrio

Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с хипертония не показва клинично значими промени в стационарната експозиция (AUC) и C_{max} на алискирен, амлодипин или хидрохлоротиазид, спрямо съответните двойни комбинации.

Лекарствени продукти, повлияващи нивото на серумния калий: Калий-губещият ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на алискирен. Все пак, ефектът на хидрохлоротиазид върху серумния калий се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти, свързани със загубата на калий и хипокалиемия (напр. други калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, адренотропни хормони (АСТН), амфотерицин, карбенолоксон, пеницилин G, производни на салициловата киселина). Обратно, 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. Комбинирането на алискирен с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарствени продукти, които се влияят от промени в нивата на серумния калий: Препоръчва се периодически мониториране на нивата на серумния калий, при приложение на Rasitrio едновременно с лекарствени продукти, които се влияят от промени в нивата на серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди, антиаритмици).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включващи селективни циклооксигеназа-2 инхибитори (COX-2 инхибитори), ацетилсалицилова киселина и неселективни НСПВС: Като и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, НСПВС могат да понижат антихипертензивния ефект на алискирен. НСПВС могат също така да отслабят диуретичната и антихипертензивната активност на хидрохлоротиазид.

При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст) прилагането на алискирен и хидрохлоротиазид 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 Rasitrio с НСПВС е необходимо повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст.

Информация за взаимодействията на алискирен

Противопоказан (вж. точка 4.3)

- Двойна блокада на РААС

Приложението на алискирен в комбинация с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказано при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

- Мощни инхибитори на Р-гликопротеин (Р-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 Р-gp е противопоказана (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва (вж. точка 4.2)

- Сок от грейпфрут

Прилагането на сок от грейпфрут с алискирен води до понижаване на AUC и $C_{\max}$ на алискирен. Едновременното прилагане 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. Това понижение вероятно се дължи на инхибиране от сока от грейпфрут на усвояването на алискирен, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид, в гастроинтестиналния тракт. Следователно, поради опасността от неуспех на лечението, Rasitrio не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение

- Взаимодействия с Р-gp

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

- *Умерени инхибитори на P-гликопротеин (P-gp)*

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-gp (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. Комбинирането на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказано при пациентите със захарен диабет и при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

- *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.

Поради 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 при коригиране на терапията 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).

Липса на взаимодействия

- Веществата, които са изпитвани в клинични фармакокинетични проучвания на алискирен включват аценокумарол, атенолол, целексиксид, 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 повишават 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 (ОАТР)*

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 ОАТР и алискирен, при едновременно приложение (вж. "Взаимодействие със сок от грейпфрут").

Информация относно взаимодействията на амлодипин

Повлияване на амлодипин от други лекарствени продукти

Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение

- *CYP3A4 инхибитори*

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 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 фибриляция 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.

Информация за взаимодействия на хидрохлоротиазид

При едновременно прилагане следните лекарствени продукти биха могли да взаимодействат с тиазидните диуретици:

Не се препоръчват

- *Литий*

Тиазидите намаляват бъбречния клирънс на лития, следователно рискът от литиева токсичност се повишава при прилагане на хидрохлоротиазид. Не се препоръчва едновременното прилагане на литий и хидрохлоротиазид. Ако комбинацията се оказва крайно необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития по време на едновременната употреба.

Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение

- *Алкохол, барбитурати или наркотици*

Едновременното прилагане на тиазидните диуретици с вещества, които също имат понижаваш кръвното налягане ефект (напр. чрез намаляване на активността на централната нервна система или директна вазодилатация) може да потенцира появата на ортостатична хипотония.

- *Амантадин*

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

- *Антидиабетни вещества (напр. инсулин и перорални антидиабетни средства)*

Тиазидите могат да нарушат глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозите на антидиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4). Метформин трябва да се приема с повишено внимание поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

- *Антихолинергични средства и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет*

Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден), вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха. Обратно, очаква се прокинетиците вещества като цизарпид да могат да намалят бионаличността на тиазидните диуретици.

- *Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра*

Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробеницид или сулфинпиразон. Едновременното прилагане с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

- *Лекарствени продукти, които могат да индуцират torsades de pointes*

Поради риска от хипокалиемия хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание с продукти, които могат да индуцират *torsades de pointes*, по-специално антиаритмици Клас Ia и Клас III, както и някои антипсихотици.

- *Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на натрия*

Хипонатриемичният ефект на диуретиците може да се усили при съвместно приложение с определени лекарствени продукти като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични средства и др. Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение на тези лекарствени продукти.

- *Бета блокери и diazoxid*

Едновременното приложение на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, и бета-блокери може да повиши риска от хиперглицемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат хиперглицемичния ефект на diazoxid.

- *Йонообменни смоли*

Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се намалява от холестирамин или холестипол. Това може да доведе до субтерапевтични ефекти на тиазидните диуретици. Прилагането на хидрохлоротиазид и на йонообменните смоли поотделно, така че хидрохлоротиазид да се прилага поне 4 часа преди или 4-6 часа след приложението на йонообменната смола, би намалило взаимодействието.

- *Витамин D и калциеви соли*

Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачването на серумния калций. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да доведе до хиперкалциемия при пациенти предразположени към хиперкалциемия (напр. при хиперпаратиреоидизъм, злокачествени заболявания или витамин D-медиранни състояния) чрез повишаване на тубулната калциева реабсорбция.

- *Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти*

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на скелетно-мускулните релаксанти, като производните на курапе.

- *Цитотоксични средства*

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните средства (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

- *Дигоксин или други дигиталисови гликозиди*

Тиазид-индуцираната хипокалиемия или хипомагнезиемия създават условия за появата на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии (вж. точка 4.4).

- *Метилдопа*

Има отделни съобщения за случаи на хемолитична анемия, възникнала при едновременно прилагане на метилдопа и хидрохлоротиазид.

- *Йодни контрастни вещества*

В случай на диуретик-индуцирана дехидратация има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодните продукти. Пациентите трябва да се рехидратират преди прилагането на йодни контрастни вещества.

- *Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)*

Хидрохлоротиазид може да намали отговора към пресорни амини като норадреналин. Клиничната значимост на този ефект е неопределена и не е достатъчна за прекратяване на тяхната употреба.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Медицинските специалисти, предписващи Rasitrio, 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 Rasitrio 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 ренин-ангиотензин-алдостероновата система са свързани със сериозни фетални малформации и неонатална смърт. Като всяко лекарство, което директно взаимодейства с ренин-ангиотензин-алдостероновата система, 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.

Има ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при отоци по време на бременност, при гестационна хипертония или при прееклампсия поради риска от намаляване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без да има ползи по отношение на курса на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни, с изключение на редки случаи, в които не може да бъде приложено друго лечение.

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

При установяване на бременност по време на лечението, приемът на Rasitrio 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.

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Във високи дози тиазидите предизвикват интензивна диуреза и могат да потиснат образуването на кърмата.

Rasitrio не се препоръчва по време на кърмене. Ако Rasitrio се прилага по време на кърмене, дозите трябва да бъдат колкото се може по-ниски.

Фертилитет

Липсват клинични данни относно фертилитета при употребата на Rasitrio.

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 и на хидрохлоротиазид в дози до 4 mg/kg/ден (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак при шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че по време на приема на Rasitrio 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, сънливост, главоболие, умора или гадене, е възможно способността им за реагиране да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Комбинация алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

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

Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при Rasitrio са хипотония и замаяност. Нежеланите реакции съобщени по-рано при някоя от съставките на Rasitrio (алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид) и изброени в съответния параграф на съответния компонент, могат да възникнат и при Rasitrio.

Таблично представяне на нежеланите реакции:

Нежеланите реакции за алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид са изброени в зависимост от тяхната 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.

Информация за Rasitrio

Нарушения на нервната система	
Чести	Замаяност
Съдови нарушения	
Чести	Хипотония
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Периферни отоци

Периферните отоци са позната, дозозависима нежелана реакция на амлодипин, за която се съобщава също така и при постмаркетинговия опит с алискирен. Честотата на периферните отоци при Rasitrio в краткосрочно двойно активно контролирано проучване е била 7,1%, спрямо 8,0% за алискирен/амлодипин, 4,1% за амлодипин/хидрохлоротиазид и 2,0% за алискирен/хидрохлоротиазид.

Честотата на всички нежелани събития, потенциално свързани с хипотония, в краткосрочно активно контролирано проучване е била 4,9% при Rasitrio, спрямо 3,7% при двойните комбинации. При пациентите на възраст ≥ 65 години, честотата е била 10,2% при Rasitrio, спрямо 5,4% при двойните комбинации.

Допълнителна информация за отделните съставки

Други нежелани реакции, наблюдавани при някоя от отделните съставки могат да възникнат и при Rasitrio, въпреки че не са наблюдавани по време на клиничните изпитвания.

Алискирен

Сериозните нежелани реакции включват анафилактична реакция и ангиоедем, които са съобщени по време на постмаркетинговия период и могат да възникнат рядко (по-малко от 1 случай на 1 000 пациенти). Най-честата нежелана реакция е диария.

Таблично представяне на нежеланите реакции:

Известните при прилагане на алискирен нежелани реакции са представени в таблицата по-долу, като е използвана същата конвенция, както при описването им във фиксираната комбинация.

Нарушения на имунната система	
Редки	Анафилактична реакция, реакции на свръхчувствителност
Сърдечни нарушения	
Чести	Замаяност
Нечести	Сърцебиене, периферни отоци
Съдови нарушения	
Нечести	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Диария
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Чернодробно нарушение*, жълтеница, хепатит, чернодробна недостатъчност**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН), реакции на устната лигавица, обрив, сърбеж, уртикария
Редки	Ангиедем, еритем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Остра бъбречна недостатъчност, бързо увреждане
Изследвания	
Чести	Хиперкалиемия
Нечести	Повишаване на чернодробните ензими
Редки	Намаляване на хемоглобина, намаляване на хематокрита, повишаване на серумния креатинин

*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.

Описание на избрани нежелани реакции:

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

В хода на контролирани 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 има съобщения за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика). При част от пациентите 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 (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 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. Едновременното приложение на алискирен с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация: Въз основа на ограниченото количество данни за безопасност, получени в хода на фармакокинетично проучване на алискирен, прилаган за лечение при при 39 деца с хипертония на възраст от 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

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки	Левкопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
Много редки	Алергични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки	Хипергликемия
Психични нарушения	
Нечести	Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия
Редки	Обърканост

Нарушения на нервната система	
Чести	Сънливост, главоболие (особено при започване на лечението)
Нечести	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, параестезия
Много редки	Хипертония, периферна невропатия
Нарушения на очите	
Нечести	Зрителни нарушения (включително диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	
Чести	Палпитации
Много редки	Миокарден инфаркт, аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно трептене)
Съдови нарушения	
Чести	Зачервяване
Много редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Диспнея, ринит
Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Болка в корема, гадене
Нечести	Повръщане, диспепсия, промяна в ритъма на дефекация (включително диария и запек), сухота в устата
Много редки	Панкреатит, гастрит, гингивална хиперплазия
Хепатобилиарни нарушения	
Много редки	Хепатит, жълтеница, повишаване на чернодробните ензими (предимно свързани с холестаза)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, сърбеж, обрив, екзем
Много редки	Ангиедем, еригема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, едем на Quincke, фоточувствителност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Оток на глезените
Нечести	Артралгия, миалгия, мускулни крампи, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Микционни нарушения, никтурия, повишена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	Импотентност, гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Оток, умора
Нечести	Гръдна болка, астения, болка, неразположение
Изследвания	
Нечести	Повишение на телното, понижениe на телното

Съобщавани са отделни случаи на екстрапирамиден синдром.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е широко изписван в продължение на много години, често в по-високи дози от съдържащите се в Rasisitrio. Следващите нежелани реакции са съобщени при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, прилагани самостоятелно, включително хидрохлоротиазид:

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Тромбоцитопения, понякога с пурпура
Много редки	Агранулоцитоза, потискане на костния мозък, хемолитична анемия, левкопения
С неизвестна честота	Апластична анемия
Нарушения на имунната система	
Много редки	Свърхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Хипокалиемия
Чести	Хиперурикемия, хипомагнезиемия, хипонатриемия
Редки	Хиперкалциемия, хипергликемия, влошаване на диабета
Много редки	Хипохлоремична алкалоза
Психични нарушения	
Редки	Депресия, нарушения на съня
Нарушения на нервната система	
Редки	Замаяност, главоболие, парестезии
Нарушения на очите	
Редки	Зрително увреждане
С неизвестна честота	Остра закритоъгълна глаукома
Сърдечни нарушения	
Редки	Сърдечни аритмии
Съдови нарушения	
Чести	Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки	Респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Понижен апетит, леко гадене и повръщане
Редки	Стомашен дискомфорт, запек, диария
Много редки	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Редки	Интрахепатална холестаза, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Уртикария и други видове обрив
Редки	Реакции на фоточувствителност
Много редки	Реакции, наподобяващи кожен лупус еритематодес, реактивиране на кожен лупус еритематодес, некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза
С неизвестна честота	Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	Бъбречна дисфункция, остра бъбречна недостатъчност

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести	Импотентност
-------	--------------

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота	Астения, пирексия
----------------------	-------------------

Изследвания

Много чести	Повишаване на холестерола и триглицеридите
Редки	Глюкозурия

4.9 Предозиране

Симптоми

Най-вероятната проява на предозиране с Rasitrio би била хипотония, свързана с комбинирания антихипертензивен ефект на алискирен, амлодипин и хидрохлортиазид.

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.

Предозирането с хидрохлортиазид е свързано със загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация в резултат на ексцесивната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да предизвика мускулни спазми и/или изразена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени средства.

Лечение

При поява на симптоматична хипотония по време на лечението с Rasitrio 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 C09XA54

Rasitrio обединява три антихипертензивни активни вещества, с допълващ се механизъм за контролиране на кръвното налягане, при пациенти с есенциална хипертония: алискирен принадлежи към класа на директните ренинови инхибитори, амлодипин - към класа на калциевите антагонисти, а хидрохлоротиазид - към класа на тиазидните диуретици. При комбинирането им, сборният ефект от потискането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, медираната от калциевите канали вазодилатация и екскрецията на натриев хлорид води до понижаване на артериалното налягане в по-голяма степен, отколкото при съответните двойни комбинации.

Комбинацията алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

Прилагането на Rasitrio веднъж дневно, при пациенти с хипертония, води до значително значимо понижение както на систолното, така и на диастолното кръвно налягане, което продължава през целия 24-часов дозов интервал. Наблюдавано е по-силно понижение на кръвното налягане при прилагане на Rasitrio, спрямо всяка една от двойните комбинации на всеки час, включително ранните сутрешни часове, при 24-часово амбулаторно проследяване на кръвното налягане.

Rasitrio е проучен в двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано проучване при 1 181 пациенти, от които 773 са били класифицирани като такива с умерена хипертония (срCAN 160-180 mmHg), а 408 - като такива с тежка хипертония (срCAN >180 mmHg), в началото на проучването. Голям брой от пациентите са били със затлъстяване (49%) и около 14% от цялата популация са имали диабет. През първите 4 седмици от двойно-сляпото лечение, пациентите са приемали тройна комбинация алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) или двойни комбинации с алискирен/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), алискирен/амлодипин 150/5 mg (N=282) и амлодипин/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Пациентите бързо са титрирани до по-висока доза след 4 седмици, за нови 4 седмици на двойно-сляпо лечение с алискирен/амлодипин/HCTZ 300/10/25 mg, алискирен/HCTZ 300/25 mg, алискирен/амлодипин 300/10 mg и амлодипин/HCTZ 10/25 mg.

При това проучване, Rasitrio, в доза от 300/10/25 mg е довел до статистически значимо средно понижаване на кръвното налягане (сistolно/диастолно), спрямо изходното от 37,9/20,6 mmHg, спрямо 31,4/18,0 mmHg при комбинацията алискирен/амлодипин (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg при алискирен/хидрохлоротиазид (300/25 mg) и 30,8/17,0 mmHg при амлодипин/хидрохлоротиазид (10/25 mg), при пациенти с умерена до тежка хипертония. При пациенти с тежка хипертония (САН ≥ 180 mmHg), понижението на кръвното налягане, спрямо изходното при Rasitrio и двойните комбинации е било съответно 49,5/22,5 mmHg, спрямо 38,1/17,6 mmHg при комбинацията алискирен/амлодипин (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg при алискирен/хидрохлоротиазид (300/25 mg) и 39,9/17,8 mmHg при амлодипин/хидрохлоротиазид (10/25 mg). В подгрупа от 588 пациенти, в която пациентите на възраст >65 години са били слабо представени, а тези на възраст >75 години са били много слабо представени, комбинацията алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид (300/10/25 mg) води до понижение на средното систолно/диастолно кръвно, спрямо изходното от 39,7/21,1 mmHg, спрямо 31,3/18,74 mmHg при комбинацията алискирен/амлодипин (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg при комбинацията алискирен/хидрохлоротиазид (300/25 mg) и 29,2/16,4 mmHg при комбинацията амлодипин/хидрохлоротиазид (10/25 mg) (подгрупата включва пациенти без големи отклонения, определени като разлики в измереното систолично кръвно налягане, (САН) ≥ 10 mmHg в изходната или в крайната точка на проучването). Ефектът на Rasitrio е наблюдаван най-рано една седмица след започване на лечението. Ефектът на понижението на кръвното налягане при пациенти с умерена до тежка хипертония е бил независим от възрастта, пола, расата, индекса на телесна маса и свързаните с наднорменото тегло нарушения (метаболически синдром и диабет).

Rasitrio е бил свързан със значимо понижение на плазмената ренинова активност (ПРА) (-34%), спрямо изходните стойности, докато лечението с комбинацията амлодипин с хидрохлоротиазид е довело до повишаване на ПРА (+170%). Към момента клиничното значение на различните ефекти върху ПРА не е установено.

При 28 до 54 седмично отворено проучване за безопасност, ефикасността е измерена като вторична крайна точка и Rasitrio в доза от 300/10/25 mg е довел до понижението средно понижението на кръвното налягане (сistolно/диастолно) от 37,3/21,8 mmHg, в рамките на проведеното 28 до 54 седмично лечение. Ефикасността на Rasitrio се е запазила в рамките на една година лечение, без данни за загуба на ефект.

В рандомизирано, двойно-сляпо, активно-контролирано 36-седмично проучване при пациенти в старческа възраст, при които не е постигнат контрол на кръвното налягане с алискирен/HCTZ 300/25 mg (САН ≥ 140 mmHg), е наблюдавано в следствие клинично значимо понижението на АН в края на 36-та седмица при пациентите, приемащи Rasitrio в доза от 300/10/25 mg (от понижението на ссСАН/ссДАН с 15,0/8,6 mmHg на 22-ра седмица, до понижението с 30,8/14,1 mmHg на 36-та седмица).

Rasitrio е прилаган при над 1 155 пациенти, във вече приключили клинични изпитвания, включително 182 пациенти, за една година и повече. Лечението с Rasitrio се понася добре при дози до 300 mg/10 mg/25 mg, с обща честота на нежелани събития, подобна на тази при съответните двойни комбинации, с изключение на симптоматична хипотония. Честотата на всички нежелани събития, потенциално свързани с хипотония, в краткосрочно активно контролирано проучване е била 4,9% при Rasitrio, спрямо 3,7% при двойните комбинации. При пациентите на възраст ≥ 65 години, честотата е била 10,2% при Rasitrio, спрямо 5,4% при двойните комбинации.

Честотата на нежеланите събития не показва никаква връзка с пола, възрастта (с изключение на симптоматичната хипотония), индекса на телесна маса, расата или етноса. Нежеланите реакции като цяло са били леки и с преходен характер. Има много ограничени данни за безопасността при пациенти на възраст >75 години или при пациенти със значителна сърдечно-съдова коморбидност. Прекъсване на терапията поради поява на нежелана реакция е наблюдавано при 3,6% от пациентите, лекувани с Rasitrio, спрямо 2,4% при алискирен/амлодипин, 0,7% при алискирен/хидрохлоротиазид и 2,7% при амлодипин/хидрохлоротиазид.

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, калциевият антагонист амлодипин 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 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 понижаваше систолното/диастолното артериално налягане с 14,0/5,1 mmHg спрямо постигнатото с рамиприл понижение 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 гериатрични пациенти с хипертония, на възраст 65 години или повече и гериатрични пациенти на възраст 75 години или повече (30%), 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, включващо 820 пациенти с исхемична левокамерна дисфункция, не са наблюдавани промени в камерното ремоделиране, оценено чрез левокамерния краен систолен обем в групата на алискирен спрямо плацебо при добавянето им към основната терапия.

Комбинираната честота на сърдечно-съдова смъртност, хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност, повторен коронарен инцидент, инсулт и ресусцитация при внезапна сърдечна смърт е подобна в групата на алискирен и в тази на плацебо. Независимо от това, при пациентите, приемащи алискирен е наблюдавана в статистически значимо по-голяма степен хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция при сравнение с групата на плацебо.

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 $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 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 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 блокатор. Проучването е прекратено преждевременно, тъй като при участниците не са наблюдавани ползи от прилагането на алискирен. Резултатите от проучването показват коефициент на риск за първична крайна точка от 1,11, в полза на плацебо (95% Доверителен интервал: 1,00, 1,23, 2-странен $p=0,05$). Освен това, е наблюдавана повишена честота на нежелани събития при алискирен, спрямо плацебо (37,9% спрямо 30,2%). По-специално е наблюдавана повишена честота на бъбречна дисфункция (14,0% спрямо 12,1%), на хиперкалиемия (38,9% спрямо 28,8%), на събития свързани с хипотония (19,7% спрямо 16,2%) и на инсулт (3,4% спрямо 2,6%) като крайни точки. Повишената честота на инсулт е по-силно изразена при пациентите с бъбречна недостатъчност.

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 (вж. точка 4.4).

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 Rasitrio 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] $p=0,20$.

Хидрохлоротиазид

Мястото на действие на тиазидните диуретици е главно в дисталните извити каналчета на бъбреците. Доказано е, че в бъбречната кора съществува рецептор с висок афинитет, който представлява основното място на свързване за действието на тиазидните диуретици и инхибирането на транспорта на NaCl в дисталните извити каналчета. Начинът на действие на тиазидните диуретици е чрез инхибиране на Na+Cl- симпортера, чрез конкуриране за Cl- мястото, като по този начин повлиява механизмите за реабсорбция на електролити: директно чрез покачване на екскрецията на натрий и хлор в приблизително еднаква степен, и индиректно чрез това диуретично действие, понижавайки плазмения обем с последващо повишаване на плазмената ренинова активност, секрецията на алдостерон и загуба на калий с урината, и понижаване на серумния калий.

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Комбинацията алискирен/амлодипин/ хидрохлоротиазид

След перорален прием на таблетка с фиксирана комбинация от алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, са достигнати пикови концентрации за алискирен до 1-2 часа, за амлодипин до 8 часа и за хидрохлоротиазид до 2-3 часа. Скоростта и степента на абсорбция на алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, след прилагане на таблетка с фиксираната комбинация, са подобни на тези, при прилагане като отделни форми на дозиране.

Резултатите от проучване за ефекта на храната, чрез приложение на стандартно хранене с високо съдържание на мазнини и таблетка с фиксирана комбинация от 300/10/25 mg, показват че храната намалява скоростта и степента на абсорбция на алискирен в таблетката с фиксирана комбинация, в степен подобна на тази при прилагане на алискирен като монотерапия. Храната не оказва влияние върху фармакокинетиката на амлодипин и хидрохлоротиазид в таблетката с фиксирана комбинация.

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-tau} 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.

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 (78%). 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 6-17 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. Наличните данни не предполагат възрастта, телесното тегло или пола да оказват някакво значимо влияние върху системната експозиция на алискирен (вж. точка 4.2).

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.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза (T_{max} около 2 часа).

Ефектът на храната върху абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако има такъв, има малка клинична значимост. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорално приложение е 70%.

Разпределение

Привидният обем на разпределение е 4-8 l/kg. Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70%), основно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид също така кумулира в еритроцитите приблизително 3 пъти повече отколкото в плазмата.

Биотрансформация и елиминиране

Хидрохлоротиазид се елиминира предимно като непроменено вещество. Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с време на полуживот средно 6 до 15 часа в крайната фаза на елиминиране. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно прилагане, а кумулирането е минимално при приложение веднъж дневно. Над 95% от абсорбираната доза се екскретират като непроменено вещество в урината. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули.

Линейност

Увеличаването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон.

Специални популации

Rasitrio е ефективно, антихипертензивно лечение за приложение веднъж дневно при възрастни пациенти, независимо от пола, възрастта, индекса на телесна маса и етноса.

Бъбречно увреждане

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид Rasitrio е противопоказан при пациенти с анурия или тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точка 4.3). Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

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) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Едновременното приложение на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори при пациенти с бъбречно увреждане (GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) е противопоказно (вж. точка 4.3).

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 амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречната функция.

Както може да се очаква за вещество, чийто клирънс се осъществява почти изцяло чрез бъбреците, бъбречната функция има изразен ефект върху кинетиката на хидрохлоротиазид. При наличие на бъбречно увреждане средните пикови плазмени нива и AUC на хидрохлоротиазид са повишени, а скоростта на екскреция в урината е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава трикратно увеличение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациентите с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно увеличение на AUC.

Чернодробно увреждане

Rasitrio е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

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

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 увеличение на AUC с приблизително 40-60%. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане.

Гериатрични пациенти

Няма налични данни за системната експозиция след прилагане на Rasitrio при гериатрични пациенти. При самостоятелно приложение при гериатрични пациенти (>65 години) AUC на алискирен е 50% по-висока от тази при млади индивиди. Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е подобно при пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти. Клирънсът на амлодипин е с тенденция за намаляване, което води до увеличение на AUC и елиминационния полу-живот при гериатричните пациенти. За това се препоръчва повишено внимание, при прилагане на Rasitrio при пациенти на възраст 65 години и повече и изключително повишено внимание при пациенти на възраст 75 години или повече (вж. точки 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1).

Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци. Няма специфични данни относно ефектите на хидрохлоротиазид при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация (на възраст под 18 години)

Фармакокинетиката на Rasitrio не е проучена. 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 перорален клирънс (CL/F) е съответно 22,5 и 27,4 l/час при момчетата и съответно 16,4 и 21,3 l/час при момичетата. Наблюдава се голяма вариабилност в експозицията. Данните при деца на възраст под 6 години са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Алискирен/хидрохлоротиазид и алискирен/амлодипин

Не са провеждани самостоятелни клинични проучвания за токсикологията на Rasitrio, тъй като са били проведени проучвания с отделните му съставки.

Профилът на токсичност на комбинациите алискирен/хидрохлоротиазид и алискирен/амлодипин е добре проучен при предклиничните проучвания. И двете комбинации са като цяло с добра поносимост при плъхове. Находките при 2-и 13-седмичните проучвания за перорална токсичност са били подобни на тези при отделните съставки.

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, уставновени 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.

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

Хидрохлоротиазид

Проведените предклинични оценки в подкрепа на приложението на хидрохлоротиазид при хора включват *in vitro* изпитвания за генотоксичност и проучвания за репродуктивна токсичност и карциногенност при гризачи. Налице са множество клинични данни за хидрохлоротиазид и те са отразени в съответните точки.

Хидрохлоротиазид няма нежелателни ефекти върху фертилитета на двата пола при мишки и плъхове по време на проучвания, при които двата вида са били експонирани, чрез диетата, съответно на дози до 100 и 6 mg/kg/ден, преди чифтосването и по време на бременността. Тези дози на хидрохлоротиазид при мишки и плъхове, съответно превишават с 19 и 1,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора, според mg/m². (Изчислението предполага перорална доза от 10 mg/ден при 60-kg пациент.)

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

Червен железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu календарни блистери:

2 години

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu блистери:

2 години

PA/Alu/PVC – Alu календарни 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

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu блистери:

Единична опаковка, съдържаща 30, 90 таблетки

Еднодозова опаковка (перфориран еднодозов блистер) съдържащ 56x1 таблетка

Съставна 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

Съставна опаковка, съдържаща 98 таблетки (2 опаковки по 49).

Не всички видове опаковки 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/013-024

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

Дата на първо разрешаване: 22 ноември 2011

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е представена 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

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (aliskiren) (като хемифумарат), 5 mg амлодипин (amlodipine) (като безилат) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бледооранжево-кафява, овална, изпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове и вдлъбнато релефно означение "OIO" от едната страна и "NVR" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rasitrio е показан за лечение на есенциална хипертония като заместителна терапия при възрастни пациенти, на които артериалното налягане е адекватно контролирано с алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, прилагани едновременно в доза същата, като във фиксираната комбинация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната доза Rasitrio е една таблетка дневно.

Пациентите, приемащи алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид като отделни таблетки, едновременно по едно и също време на деня, могат да преминат към фиксирана комбинация от една таблетка Rasitrio, съдържаща същите съставки и дози.

Фиксираната дозова комбинация трябва да се прилага само след постигане на стабилен ефект от прилаганите едновременно монокомпоненти, след титриране на дозата. Дозата трябва да се индивидуализира и адаптира, в зависимост от клиничното повлияване на пациентите.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст на 65 години и повече

Има доказателство за повишен риск от поява на нежелани събития, свързани с хипотония при пациенти на възраст 65 години или повече, лекувани с Rasitrio. За това се препоръчва повишено внимание, при прилагане на Rasitrio при пациенти на възраст 65 години или повече.

Препоръчителната начална доза на алискирен в тази пациентска група 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.

Пациенти в старческа възраст на 75 години и повече

Съществуват силно ограничени данни, относно употребата на Rasitrio, при пациенти на възраст 75 години или повече (вж. точка 5.2). Употребата на Rasitrio при пациенти на възраст 75 години или повече, трябва да бъде ограничена до пациенти, при които е постигнат контрол върху артериалното налягане с комбинацията алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, приемани едновременно, при липса на проблеми с безопасността, по-специално хипотония. Препоръчва се изключително внимание, включващо често мониториране на артериалното налягане (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация (GFR) съответно 89-60 ml/min/1,73 m² и 59-30 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.4 и 5.2). Поради съдържанието на хидрохлоротиазид Rasitrio е противопоказан при пациенти с анурия и при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Едновременното приложение на Rasitrio с ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) или инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) при пациенти с бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m²) е противопоказно (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Rasitrio е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при прилагане на Rasitrio при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане или пациенти с прогресиращо чернодробно заболяване. Препоръки за дозиране на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не са установени (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели с малко вода. Rasitrio трябва да се приема веднъж дневно с лека храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Rasitrio не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, към други дихидропиридинови производни или към сулфонамидни производни.
- Анамнеза за ангиоедем при прием на алискирен.
- Вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).
- Анурия.
- Тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Хипонатриемия, хиперкалциемия, симптоматична хиперурикемия и рефрактерна хипокалиемия.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Едновременната употреба на алискирен с циклоспорин и итраконазол, два много мощни белтъчни инхибитора на Р-гликопротеина (P-gp) и с други белтъчни инхибитори на P-gp (напр. хинидин) е противопоказана (вж. точка 4.5).
- Едновременното приложение на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.2, 4.4, 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.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

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

Подобно на други антихипертензивни лекарствени продукти, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемично сърдечносъдова болест, би могло да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Симптоматична хипотония се наблюдава с по-голяма честота при пациенти с неусложнена хипертония, лекувани с Rasitrio, отколкото при пациенти, лекувани с двойни комбинации на алискирен/амлодипин, алискирен/хидрохлоротиазид или амлодипин/хидрохлоротиазид.

При пациентите могат да настъпят реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид, като вероятността е по-голяма при пациентите с алергия и астма.

Системен лупус еритематодес

Съобщава се, че тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да обострят или да активират системен лупус еритематодес.

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

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има съобщение за случаи на хипотония, синкоп, инсулт, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), при чувствителни индивиди, особено при комбиниране на лекарствени продукти, които повлияват тази система (вж. точка 5.1). Затова, двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система чрез комбиниране на алискирен с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE инхибитор) или ангиотензин II рецепторен блокер (АРБ) не се препоръчва. Необходимо е внимателно проследяване на артериалното налягане, бъбречната функция и електролитите, ако съвместното приложение е сметне за абсолютно необходимо.

Приложението на алискирен в комбинация с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точка 4.3).

Гериатрични пациенти на възраст 65 години и повече

Необходимо е особено внимание при прилагане на Rasitrio при пациенти на възраст 65 години или повече. Симптоматична хипотония се наблюдава с по-голяма честота при пациенти, с неусложнена хипертония, лекувани с Rasitrio, отколкото при пациенти, лекувани с двойни комбинации от алискирен/амлодипин, алискирен /хидрохлоротиазид или амлодипин/хидрохлоротиазид. Пациентите на възраст 65 години или повече, са по-склонни към получаването на нежелани реакции, свързани с хипотония в хода на лечението с Rasitrio (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).

Гериатрични пациенти на възраст 75 години и повече

Има силно ограничени данни за ефикасността и безопасността на Rasitrio, при приложение при пациенти на възраст 75 години или повече. Препоръчва се изключително повишено внимание, включващо често мониториране на кръвното налягане (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност

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

Няма налични данни за сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемост, при приложение на Rasitrio 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 Rasitrio, 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 коригира преди прилагането на Rasitrio, или лечението трябва да започне под непосредствено лекарско наблюдение.

Електролитния дисбаланс

Лечението с Rasitrio трябва да се започне само след коригиране на хипокалиемията и съпътстващата хипомагнезиемия. Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипокалиемия или да обострят предшестваща хипокалиемия. Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, чието състояние е свързано със повишена загуба на калий, като например сол губещи нефропатии или преренално (кардиогенно) увреждане на бъбречната функция. Ако по време на терапия с хидрохлоротиазид се развие хипокалиемия, приемът на Rasitrio трябва да се преустанови до стабилно възстановяване на баланса на калия.

При употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациенти с чернодробна цироза, пациенти със засилена диуреза, пациенти с неадекватен перорален прием на електролити и пациенти, които получават едновременно лечение с кортикостероиди или адренотропни хормони (АСТН) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Обратното, 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. Едновременното приложение на алискирен с ACE инхибитори или ARB е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точка 4.3, 4.5 и 4.8).

Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза или да обострят предшестваща хипонатриемия. Наблюдавана е хипонатриемия, съпроводена от неврологична симптоматика (гадене, прогресивна дезориентация, апатия). Лечението с хидрохлоротиазиди трябва да се започва след коригиране на предшестваща хипонатриемия. В случай на тежка или бързо развиваща се хипонатриемия по време на лечението с Rasitrio, лечението трябва да бъде спряно до нормализиране на нивата на натрия.

Всички пациенти, приемащи тиазидни диуретици трябва периодично да бъдат проследявани за електролитни нарушения, особено на калия, натрия и магнезия.

Тиазидните диуретици намаляват екскрецията на калций с урината и могат да предизвикат преходно и леко покачване на серумния калций, при липсата на известни нарушения в калциевия метаболизъм. Rasitrio е противопоказан при пациенти с хиперкалциемия и трябва да се прилага само след коригиране на предшестваща хиперкалциемия. Приемът на Rasitrio трябва да бъде прекратен при развитие на хиперкалциемия по време на лечението. Серумните нива на калция трябва периодично да се проверяват по време на лечението с тиазиди. Подчертаната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания на функцията на паратиреоидните жлези.

Няма доказателства дали Rasitrio може да намали или предотврати диуретик-индуцирана хипонатриемия. Хлорният дефицит като цяло е лек и обикновено не изисква лечение.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Тиазидните диуретици могат да ускорят азотемията при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Когато Rasitrio се прилага при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумните електролити, включително на калия, креатинина и пикочната киселина. Няма налични данни за пациенти с хипертензия и тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ или $1,70 \text{ mg/dl}$ при жени и $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ или $2,00 \text{ mg/dl}$ при мъже и/или определена скорост на гломерулна филтрация (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), анамнеза за диализа, нефротичен синдром или реноваскуларна хипертония. Поради съдържанието на хидрохлоротиазид, Rasitrio е противопоказан при пациенти с хипертония и тежко бъбречно увреждане (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) или анурия (вж. точки 4.2. и 4.3). Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата (РААС) система е необходимо повишено внимание, при прилагане на Rasitrio, при наличието на предразполагащи развитие на бъбречна недостатъчност състояния, като хиповолемия (напр. поради кръвозагуба, тежка или продължителна диария, продължително повръщане и др.), сърдечно заболяване, чернодробно заболяване, захарен диабет или бъбречно заболяване. Едновременното приложение на алискирен с ACE инхибитори или АРБ е противопоказно при пациенти с бъбречно увреждане (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). По време на пост-маркетинговия опит се съобщава за случаи на остра бъбречна недостатъчност, обратима при преустановяване на лечението, при рискови пациенти, получаващи алискирен. В случай на някакви признаци на бъбречна недостатъчност, алискирен трябва веднага да бъде прекратен.

Липсва опит с приложението на Rasitrio при пациенти, при които наскоро е била извършена бъбречна трансплантация, затова се налага повишено внимание при такива пациенти.

Чернодробно увреждане

Rasitrio е противопоказан при пациенти с хипертония и тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2). Необходимо е повишено внимание при прилагане на Rasitrio при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане или с прогресиращо чернодробно заболяване (вж. точки 4.2 и 5.2).

Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране.

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Подобно на другите вазодилататори, при пациентите страдащи от аортна или митрална стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия е показано специално повишено внимание, при приложение на амлодипин.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да нарушат глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочната киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на пероралното хипогликемично средство по време на лечението с Rasitrio. Едновременното приложение на Rasitrio с АРБ или АСЕ инхибиторие противопоказно при пациенти със захарен диабет (вж. точка 4.3).

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид Rasitrio е противопоказан при симптоматична хиперурикемия (вж. точка 4.3). Хидрохлоротиазид може да повиши серумните нива на пикочната киселина, поради намаления клирънс на пикочната киселина и може да причини или да обостри хиперурикемията, както и да ускори появата на подагра при предразположени пациенти.

Тиазидите намаляват екскрецията на калций с урината и могат да предизвикат преходно и леко покачване на серумния калций при липсата на известни нарушения в калциевия метаболизъм. Rasitrio е противопоказан при пациенти с хиперкалциемия и трябва да се прилага само след коригиране на предшестваща хиперкалциемия. Приемът на Rasitrio трябва да бъде прекратен при развитие на хиперкалциемия по време на лечението. Серумните нива на калция трябва периодично да се проследяват по време на лечението с тиазиди. Подчертаната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания на функцията на паратиреоидните жлези.

Стеноза на бъбречната артерия

Няма налични контролирани клинични данни за употребата на Rasitrio при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерия на единствен бъбрек. Все пак, както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, е налице повишен риск от бъбречна недостатъчност, включително остра бъбречна недостатъчност, при лечение на пациенти със стеноза на бъбречната артерия с алискирен. Затова при такива пациенти се налага повишено внимание. При възникване на бъбречна недостатъчност, лечението трябва да бъде прекратено.

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 (РААС), 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 лекарствени продукти, 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 АСЕ 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 Rasitrio, 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.

Фоточувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението с Rasitrio възникне реакция на фоточувствителност, се препоръчва спиране на лечението. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, се препоръчва защита на областите, изложени на слънце или изкуствена UVA светлина.

Остра закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазидът е сулфонамид и е свързан с реакция на идиосинкразия, водеща до остра транзиторна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно намаляване на зрителната острота или болка в очите и обичайно възникват в рамките на часове до седмици след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до перманентна загуба на зрението. Първоначалното лечение е да се прекрати приема на хидрохлоротиазид, колкото се може по-бързо. Ако не се постигне контрол върху вътреочното налягане трябва да се имат предвид своевременно медицинско или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Информация за взаимодействията на Rasitrio

Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с хипертония не показва клинично значими промени в стационарната експозиция (AUC) и C_{max} на алискирен, амлодипин или хидрохлоротиазид, спрямо съответните двойни комбинации.

Лекарствени продукти, повлияващи нивото на серумния калий: Калий-губещият ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на алискирен. Все пак, ефектът на хидрохлоротиазид върху серумния калий се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти, свързани със загубата на калий и хипокалиемия (напр. други калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, адренотропни хормони (АСТН), амфотерицин, карбенолоксон, пеницилин G, производни на салициловата киселина). Обратно, 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. Комбинирането на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарствени продукти, които се влияят от промени в нивата на серумния калий: Препоръчва се периодично мониториране на нивата на серумния калий, при приложение на Rasitrio едновременно с лекарствени продукти, които се влияят от промени в нивата на серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди, антиаритмици).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включващи селективни циклооксигеназа-2 инхибитори (COX-2 инхибитори), ацетилсалицилова киселина и неселективни НСПВС: Като и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, НСПВС могат да понижат антихипертензивния ефект на алискирен. НСПВС могат също така да отслабят диуретичната и антихипертензивната активност на хидрохлоротиазид.

При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст) прилагането на алискирен и хидрохлоротиазид 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 Rasitrio с НСПВС е необходимо повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст.

Информация за взаимодействията на алискирен

Противопоказан (вж. точка 4.3)

- Двойна блокада на РААС

Приложението на алискирен в комбинация с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказано при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

- Мощни инхибитори на Р-гликопротеин (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 Р-gp е противопоказана (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва (вж. точка 4.2)

- Сок от грейпфрут

Прилагането на сок от грейпфрут с алискирен води до понижаване на AUC и $C_{\max}$ на алискирен. Едновременното прилагане 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. Това понижение вероятно се дължи на инхибиране от сока от грейпфрут на усвояването на алискирен, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид, в гастроинтестиналния тракт. Следователно, поради опасността от неуспех на лечението, Rasitrio не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение

- Взаимодействия с Р-gp

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

- *Умерени инхибитори на P-гликопротеин (P-gp)*

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-gp (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. Комбинирането на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

- *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 интравенозно 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.

Поради 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 при коригиране на терапията 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).

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 повишават 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 (ОАТР)*

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 ОАТР и алискирен, при едновременно приложение (вж. "Взаимодействие със сок от грейпфрут").

Информация относно взаимодействията на амлодипин

Повлияване на амлодипин от други лекарствени продукти

Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение

- *CYP3A4 инхибитори*

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 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 фибриляция 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.

Информация за взаимодействия на хидрохлоротиазид

При едновременно прилагане следните лекарствени продукти биха могли да взаимодействат с тиазидните диуретици:

Не се препоръчват

- *Литий*

Тиазидите намаляват бъбречния клирънс на лития, следователно рискът от литиева токсичност се повишава при прилагане на хидрохлоротиазид. Не се препоръчва едновременното прилагане на литий и хидрохлоротиазид. Ако комбинацията се оказва крайно необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития по време на едновременната употреба.

Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение

- *Алкохол, барбитурати или наркотици*

Едновременното прилагане на тиазидните диуретици с вещества, които също имат понижаваш кръвното налягане ефект (напр. чрез намаляване на активността на централната нервна система или директна вазодилатация) може да потенцира появата на ортостатична хипотония.

- *Амантадин*

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

- *Антидиабетни вещества (напр. инсулин и перорални антидиабетни средства)*

Тиазидите могат да нарушат глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозите на антидиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4). Метформин трябва да се приема с повишено внимание поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

- *Антихолинергични средства и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет*

Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден), вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха. Обратно, очаква се прокинетичните вещества като цизарпид да могат да намалят бионаличността на тиазидните диуретици.

- *Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра*

Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробеницид или сулфинпиразон. Едновременното прилагане с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

- *Лекарствени продукти, които могат да индуцират torsades de pointes*

Поради риска от хипокалиемия хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание с продукти, които могат да индуцират *torsades de pointes*, по-специално антиаритмици Клас Ia и Клас III, както и някои антипсихотици.

- *Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на натрия*

Хипонатриемичният ефект на диуретиците може да се усили при съвместно приложение с определени лекарствени продукти като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични средства и др. Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение на тези лекарствени продукти.

- *Бета блокери и diazoxid*

Едновременното приложение на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, и бета-блокери може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат хипергликемичния ефект на diazoxid.

- *Йонообменни смоли*

Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се намалява от холестирамин или холестипол. Това може да доведе до субтерапевтични ефекти на тиазидните диуретици. Прилагането на хидрохлоротиазид и на йонообменните смоли поотделно, така че хидрохлоротиазид да се прилага поне 4 часа преди или 4-6 часа след приложението на йонообменната смола, би намалило взаимодействието.

- *Витамин D и калциеви соли*

Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачването на серумния калций. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да доведе до хиперкалциемия при пациенти предразположени към хиперкалциемия (напр. при хиперпаратиреоидизъм, злокачествени заболявания или витамин D-медиранни състояния) чрез повишаване на тубулната калциева реабсорбция.

- *Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти*

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на скелетно-мускулните релаксанти, като производните на кураре.

- *Цитотоксични средства*

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните средства (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

- *Дигоксин или други дигиталисови гликозиди*

Тиазид-индуцираната хипокалиемия или хипомагнезиемия създават условия за появата на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии (вж. точка 4.4).

- *Метилдопа*

Има отделни съобщения за случаи на хемолитична анемия, възникнала при едновременно прилагане на метилдопа и хидрохлоротиазид.

- *Йодни контрастни вещества*

В случай на диуретик-индуцирана дехидратация има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодните продукти. Пациентите трябва да се рехидратират преди прилагането на йодни контрастни вещества.

- *Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)*

Хидрохлоротиазид може да намали отговора към пресорни амини като норадреналин. Клиничната значимост на този ефект е неопределена и не е достатъчна за прекратяване на тяхната употреба.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Медицинските специалисти, предписващи Rasitrio, 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 Rasitrio 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 ренин-ангиотензин-алдостероновата система са свързани със сериозни фетални малформации и неонатална смърт. Като всяко лекарство, което директно взаимодейства с ренин-ангиотензин-алдостероновата система, 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.

Има ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при отоци по време на бременност, при гестационна хипертония или при прееклампсия поради риска от намаляване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без да има ползи по отношение на курса на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни, с изключение на редки случаи, в които не може да бъде приложено друго лечение.

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

При установяване на бременност по време на лечението, приемът на Rasitrio 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.

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Във високи дози тиазидите предизвикват интензивна диуреза и могат да потиснат образуването на кърмата.

Rasitrio не се препоръчва по време на кърмене. Ако Rasitrio се прилага по време на кърмене, дозите трябва да бъдат колкото се може по-ниски.

Фертилитет

Липсват клинични данни относно фертилитета при употребата на Rasitrio.

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 и на хидрохлоротиазид в дози до 4 mg/kg/ден (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак при шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че по време на приема на Rasitrio 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, сънливост, главоболие, умора или гадене, е възможно способността им за реагиране да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Комбинация алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

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

Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при Rasitrio са хипотония и замаяност. Нежеланите реакции съобщени по-рано при някоя от съставките на Rasitrio (алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид) и изброени в съответния параграф на съответния компонент, могат да възникнат и при Rasitrio.

Таблично представяне на нежеланите реакции:

Нежеланите реакции за алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид са изброени в зависимост от тяхната 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.

Информация за Rasitrio

Нарушения на нервната система	
Чести	Замаяност
Съдови нарушения	
Чести	Хипотония
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Периферни отоци

Периферните отоци са позната, дозозависима нежелана реакция на амлодипин, за която се съобщава също така и при постмаркетинговия опит с алискирен. Честотата на периферните отоци при Rasitrio в краткосрочно двойно активно контролирано проучване е била 7,1%, спрямо 8,0% за алискирен/амлодипин, 4,1% за амлодипин/хидрохлоротиазид и 2,0% за алискирен/хидрохлоротиазид.

Честотата на всички нежелани събития, потенциално свързани с хипотония, в краткосрочно активно контролирано проучване е била 4,9% при Rasitrio, спрямо 3,7% при двойните комбинации. При пациентите на възраст ≥ 65 години, честотата е била 10,2% при Rasitrio, спрямо 5,4% при двойните комбинации.

Допълнителна информация за отделните съставки

Други нежелани реакции, наблюдавани при някоя от отделните съставки могат да възникнат и при Rasitrio, въпреки че не са наблюдавани по време на клиничните изпитвания.

Алискирен

Сериозните нежелани реакции включват анафилактична реакция и ангиоедем, които са съобщени по време на постмаркетинговия период и могат да възникнат рядко (по-малко от 1 случай на 1 000 пациенти). Най-честата нежелана реакция е диария.

Таблично представяне на нежеланите реакции:

Известните при прилагане на алискирен нежелани реакции са представени в таблицата по-долу, като е използвана същата конвенция, както при описването им във фиксираната комбинация.

Нарушения на имунната система	
Редки	Анафилактична реакция, реакции на свръхчувствителност
Сърдечни нарушения	
Чести	Замаяност
Нечести	Сърцебиене, периферни отоци
Съдови нарушения	
Нечести	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Диария
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Чернодробно нарушение*, жълтеница, хепатит, чернодробна недостатъчност**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН), реакции на устната лигавица, обрив, сърбеж, уртикария
Редки	Ангиедем, еритем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Остра бъбречна недостатъчност, бързо увреждане
Изследвания	
Чести	Хиперкалиемия
Нечести	Повишаване на чернодробните ензими
Редки	Намаляване на хемоглобина, намаляване на хематокрита, повишаване на серумния креатинин

*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.

Описание на избрани нежелани реакции:

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

В хода на контролирани 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 има съобщения за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика). При част от пациентите 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 (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 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. Едновременното приложение на алискирен с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация: Въз основа на ограниченото количество данни за безопасност, получени в хода на фармакокинетично проучване на алискирен, прилаган за лечение при при 39 деца с хипертония на възраст от 1 до 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

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки	Левкопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
Много редки	Алергични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки	Хипергликемия
Психични нарушения	
Нечести	Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия
Редки	Обърканост

Нарушения на нервната система	
Чести	Сънливост, главоболие (особено при започване на лечението)
Нечести	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, параестезия
Много редки	Хипертония, периферна невропатия
Нарушения на очите	
Нечести	Зрителни нарушения (включително диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	
Чести	Палпитации
Много редки	Миокарден инфаркт, аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно трептене)
Съдови нарушения	
Чести	Зачервяване
Много редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Диспнея, ринит
Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Болка в корема, гадене
Нечести	Повръщане, диспепсия, промяна в ритъма на дефекация (включително диария и запек), сухота в устата
Много редки	Панкреатит, гастрит, гингивална хиперплазия
Хепатобилиарни нарушения	
Много редки	Хепатит, жълтеница, повишаване на чернодробните ензими (предимно свързани с холестаза)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, сърбеж, обрив, екзем
Много редки	Ангиоедем, еригема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, едем на Quincke, фоточувствителност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Оток на глезените
Нечести	Артралгия, миалгия, мускулни крампи, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Микционни нарушения, никтурия, повишена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	Импотентност, гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Оток, умора
Нечести	Гръдна болка, астения, болка, неразположение
Изследвания	
Нечести	Повишение на телното, понижение на телното

Съобщавани са отделни случаи на екстрапирамиден синдром.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е широко изписван в продължение на много години, често в по-високи дози от съдържащите се в Rasitrio. Следващите нежелани реакции са съобщени при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, прилагани самостоятелно, включително хидрохлоротиазид:

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Тромбоцитопения, понякога с пурпура
Много редки	Агранулоцитоза, потискане на костния мозък, хемолитична анемия, левкопения
С неизвестна честота	Апластична анемия
Нарушения на имунната система	
Много редки	Свърхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Хипокалиемия
Чести	Хиперурикемия, хипомагнезиемия, хипонатриемия
Редки	Хиперкалциемия, хипергликемия, влошаване на диабета
Много редки	Хипохлоремична алкалоза
Психични нарушения	
Редки	Депресия, нарушения на съня
Нарушения на нервната система	
Редки	Замаяност, главоболие, парестезии
Нарушения на очите	
Редки	Зрително увреждане
С неизвестна честота	Остра закритоъгълна глаукома
Сърдечни нарушения	
Редки	Сърдечни аритмии
Съдови нарушения	
Чести	Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки	Респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Понижен апетит, леко гадене и повръщане
Редки	Стомашен дискомфорт, запек, диария
Много редки	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Редки	Интрахепатална холестаза, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Уртикария и други видове обрив
Редки	Реакции на фоточувствителност
Много редки	Реакции, наподобяващи кожен лупус еритематодес, реактивиране на кожен лупус еритематодес, некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза
С неизвестна честота	Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	Бъбречна дисфункция, остра бъбречна недостатъчност

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести	Импотентност
-------	--------------

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота	Астения, пирексия
----------------------	-------------------

Изследвания

Много чести	Повишаване на холестерола и триглицеридите
Редки	Глюкозурия

4.9 Предозиране

Симптоми

Най-вероятната проява на предозиране с Rasitrio би била хипотония, свързана с комбинирания антихипертензивен ефект на алискирен, амлодипин и хидрохлортиазид.

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.

Предозирането с хидрохлортиазид е свързано със загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация в резултат на ексцесивната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да предизвика мускулни спазми и/или изразена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени средства.

Лечение

При поява на симптоматична хипотония по време на лечението с Rasitrio 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 C09XA54

Rasitrio обединява три антихипертензивни активни вещества, с допълващ се механизъм за контролиране на кръвното налягане, при пациенти с есенциална хипертония: алискирен принадлежи към класа на директните ренинови инхибитори, амлодипин - към класа на калциевите антагонисти, а хидрохлоротиазид - към класа на тиазидните диуретици. При комбинирането им, сборният ефект от потискането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, медираната от калциевите канали вазодилатация и екскрецията на натриев хлорид води до понижаване на артериалното налягане в по-голяма степен, отколкото при съответните двойни комбинации.

Комбинацията алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

Прилагането на Rasitrio веднъж дневно, при пациенти с хипертония, води до клинично значимо понижение както на систолното, така и на диастолното кръвно налягане, което продължава през целия 24-часов дозов интервал. Наблюдавано е по-силно понижение на кръвното налягане при прилагане на Rasitrio, спрямо всяка една от двойните комбинации на всеки час, включително ранните сутрешни часове, при 24-часово амбулаторно проследяване на кръвното налягане.

Rasitrio е проучен в двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано проучване при 1 181 пациенти, от които 773 са били класифицирани като такива с умерена хипертония (срCAN 160-180 mmHg), а 408 - като такива с тежка хипертония (срCAN >180 mmHg), в началото на проучването. Голям брой от пациентите са били със затлъстяване (49%) и около 14% от цялата популация са имали диабет. През първите 4 седмици от двойно-сляпото лечение, пациентите са приемали тройна комбинация алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) или двойни комбинации с алискирен/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), алискирен/амлодипин 150/5 mg (N=282) и амлодипин/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Пациентите бързо са титрирани до по-висока доза след 4 седмици, за нови 4 седмици на двойно-сляпо лечение с алискирен/амлодипин/HCTZ 300/10/25 mg, алискирен/HCTZ 300/25 mg, алискирен/амлодипин 300/10 mg и амлодипин/HCTZ 10/25 mg.

При това проучване, Rasitrio, в доза от 300/10/25 mg е довел до статистически значимо средно понижаване на кръвното налягане (сistolно/диастолно), спрямо изходното от 37,9/20,6 mmHg, спрямо 31,4/18,0 mmHg при комбинацията алискирен/амлодипин (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg при алискирен/хидрохлоротиазид (300/25 mg) и 30,8/17,0 mmHg при амлодипин/хидрохлоротиазид (10/25 mg), при пациенти с умерена до тежка хипертония. При пациенти с тежка хипертония (САН ≥ 180 mmHg), понижението на кръвното налягане, спрямо изходното при Rasitrio и двойните комбинации е било съответно 49,5/22,5 mmHg, спрямо 38,1/17,6 mmHg при комбинацията алискирен/амлодипин (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg при алискирен/хидрохлоротиазид (300/25 mg) и 39,9/17,8 mmHg при амлодипин/хидрохлоротиазид (10/25 mg). В подгрупа от 588 пациенти, в която пациентите на възраст >65 години са били слабо представени, а тези на възраст >75 години са били много слабо представени, комбинацията алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид (300/10/25 mg) води до понижение на средното систолно/диастолно кръвно, спрямо изходното от 39,7/21,1 mmHg, спрямо 31,3/18,74 mmHg при комбинацията алискирен/амлодипин (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg при комбинацията алискирен/хидрохлоротиазид (300/25 mg) и 29,2/16,4 mmHg при комбинацията амлодипин/хидрохлоротиазид (10/25 mg) (подгрупата включва пациенти без големи отклонения, определени като разлики в измереното систолично кръвно налягане, (САН) ≥ 10 mmHg в изходната или в крайната точка на проучването). Ефектът на Rasitrio е наблюдаван най-рано една седмица след започване на лечението. Ефектът на понижението на кръвното налягане при пациенти с умерена до тежка хипертония е бил независим от възрастта, пола, расата, индекса на телесна маса и свързаните с наднорменото тегло нарушения (метаболически синдром и диабет).

Rasitrio е бил свързан със значимо понижение на плазмената ренинова активност (ПРА) (-34%), спрямо изходните стойности, докато лечението с комбинацията амлодипин с хидрохлоротиазид е довело до повишаване на ПРА (+170%). Към момента клиничното значение на различните ефекти върху ПРА не е установено.

При 28 до 54 седмично отворено проучване за безопасност, ефикасността е измерена като вторична крайна точка и Rasitrio в доза от 300/10/25 mg е довел до понижението средно понижението на кръвното налягане (сistolно/диастолно) от 37,3/21,8 mmHg, в рамките на проведеното 28 до 54 седмично лечение. Ефикасността на Rasitrio се е запазила в рамките на една година лечение, без данни за загуба на ефект.

В рандомизирано, двойно-сляпо, активно-контролирано 36-седмично проучване при пациенти в старческа възраст, при които не е постигнат контрол на кръвното налягане с алискирен/HCTZ 300/25 mg (САН ≥ 140 mmHg), е наблюдавано в следствие клинично значимо понижението на АН в края на 36-та седмица при пациентите, приемащи Rasitrio в доза от 300/10/25 mg (от понижението на ссСАД/ссДАД с 15,0/8,6 mmHg на 22-ра седмица, до понижението с 30,8/14,1 mmHg на 36-та седмица).

Rasitrio е прилаган при над 1 155 пациенти, във вече приключили клинични изпитвания, включително 182 пациенти, за една година и повече. Лечението с Rasitrio се понася добре при дози до 300 mg/10 mg/25 mg, с обща честота на нежелани събития, подобна на тази при съответните двойни комбинации, с изключение на симптоматична хипотония. Честотата на всички нежелани събития, потенциално свързани с хипотония, в краткосрочно активно контролирано проучване е била 4,9% при Rasitrio, спрямо 3,7% при двойните комбинации. При пациентите на възраст ≥ 65 години, честотата е била 10,2% при Rasitrio, спрямо 5,4% при двойните комбинации.

Честотата на нежеланите събития не показва никаква връзка с пола, възрастта (с изключение на симптоматичната хипотония), индекса на телесна маса, расата или етноса. Нежеланите реакции като цяло са били леки и с преходен характер. Има много ограничени данни за безопасността при пациенти на възраст >75 години или при пациенти със значителна сърдечно-съдова коморбидност. Прекъсване на терапията поради поява на нежелана реакция е наблюдавано при 3,6% от пациентите, лекувани с Rasitrio, спрямо 2,4% при алискирен/амлодипин, 0,7% при алискирен/хидрохлоротиазид и 2,7% при амлодипин/хидрохлоротиазид.

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, калциевият антагонист амлодипин 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 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 понижение 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 гериатрични пациенти с хипертония, на възраст 65 години или повече и гериатрични пациенти на възраст 75 години или повече (30%), 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, включващо 820 пациенти с исхемична левокамерна дисфункция, не са наблюдавани промени в камерното ремоделиране, оценено чрез левокамерния краен систолен обем в групата на алискирен спрямо плацебо при добавянето им към основната терапия.

Комбинираната честота на сърдечно-съдова смъртност, хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност, повторен коронарен инцидент, инсулт и ресусцитация при внезапна сърдечна смърт е подобна в групата на алискирен и в тази на плацебо. Независимо от това, при пациентите, приемащи алискирен е наблюдавана в статистически значимо по-голяма степен хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция при сравнение с групата на плацебо.

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 $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 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 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 блокатор. Проучването е прекратено преждевременно, тъй като при участниците не са наблюдавани ползи от прилагането на алискирен. Резултатите от проучването показват коефициент на риск за първична крайна точка от 1,11, в полза на плацебо (95% Доверителен интервал: 1,00, 1,23, 2-странен $p=0,05$). Освен това, е наблюдавана повишена честота на нежелани събития при алискирен, спрямо плацебо (37,9% спрямо 30,2%). По-специално е наблюдавана повишена честота на бъбречна дисфункция (14,0% спрямо 12,1%), на хиперкалиемия (38,9% спрямо 28,8%), на събития свързани с хипотония (19,7% спрямо 16,2%) и на инсулт (3,4% спрямо 2,6%) като крайни точки. Повишената честота на инсулт е по-силно изразена при пациентите с бъбречна недостатъчност.

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 (вж. точка 4.4).

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 Rasitrio 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] $p=0,20$.

Хидрохлоротиазид

Мястото на действие на тиазидните диуретици е главно в дисталните извити каналчета на бъбреците. Доказано е, че в бъбречната кора съществува рецептор с висок афинитет, който представлява основното място на свързване за действието на тиазидните диуретици и инхибирането на транспорта на NaCl в дисталните извити каналчета. Начинът на действие на тиазидните диуретици е чрез инхибиране на Na+Cl- симпортера, чрез конкуриране за Cl- мястото, като по този начин повлиява механизмите за реабсорбция на електролити: директно чрез покачване на екскрецията на натрий и хлор в приблизително еднаква степен, и индиректно чрез това диуретично действие, понижавайки плазмения обем с последващо повишаване на плазмената ренинова активност, секрецията на алдостерон и загуба на калий с урината, и понижаване на серумния калий.

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Комбинацията алискирен/амлодипин/ хидрохлоротиазид

След перорален прием на таблетка с фиксирана комбинация от алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, са достигнати пикови концентрации за алискирен до 1-2 часа, за амлодипин до 8 часа и за хидрохлоротиазид до 2-3 часа. Скоростта и степента на абсорбция на алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, след прилагане на таблетка с фиксираната комбинация, са подобни на тези, при прилагане като отделни форми на дозиране.

Резултатите от проучване за ефекта на храната, чрез приложение на стандартно хранене с високо съдържание на мазнини и таблетка с фиксирана комбинация от 300/10/25 mg, показват че храната намалява скоростта и степента на абсорбция на алискирен в таблетката с фиксирана комбинация, в степен подобна на тази при прилагане на алискирен като монотерапия. Храната не оказва влияние върху фармакокинетиката на амлодипин и хидрохлоротиазид в таблетката с фиксирана комбинация.

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-tau} 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.

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 (78%). 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 6-17 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. Наличните данни не предполагат възрастта, телесното тегло или пола да оказват някакво значимо влияние върху системната експозиция на алискирен (вж. точка 4.2).

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.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза (T_{max} около 2 часа).

Ефектът на храната върху абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако има такъв, има малка клинична значимост. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорално приложение е 70%.

Разпределение

Привидният обем на разпределение е 4-8 l/kg. Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70%), основно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид също така кумулира в еритроцитите приблизително 3 пъти повече отколкото в плазмата.

Биотрансформация и елиминиране

Хидрохлоротиазид се елиминира предимно като непроменено вещество. Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с време на полуживот средно 6 до 15 часа в крайната фаза на елиминиране. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно прилагане, а кумулирането е минимално при приложение веднъж дневно. Над 95% от абсорбираната доза се екскретират като непроменено вещество в урината. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули.

Линейност

Увеличаването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон.

Специални популации

Rasitrio е ефективно, антихипертензивно лечение за приложение веднъж дневно при възрастни пациенти, независимо от пола, възрастта, индекса на телесна маса и етноса.

Бъбречно увреждане

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид Rasitrio е противопоказан при пациенти с анурия или тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точка 4.3). Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

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) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Едновременното приложение на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори при пациенти с бъбречно увреждане (GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) е противопоказно (вж. точка 4.3).

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 амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречната функция.

Както може да се очаква за вещество, чийто клирънс се осъществява почти изцяло чрез бъбреците, бъбречната функция има изразен ефект върху кинетиката на хидрохлоротиазид. При наличие на бъбречно увреждане средните пикови плазмени нива и AUC на хидрохлоротиазид са повишени, а скоростта на екскреция в урината е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава трикратно увеличение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациентите с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно увеличение на AUC.

Чернодробно увреждане

Rasitrio е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

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

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 увеличение на AUC с приблизително 40-60%. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане.

Гериатрични пациенти

Няма налични данни за системната експозиция след прилагане на Rasitrio при гериатрични пациенти. При самостоятелно приложение при гериатрични пациенти (>65 години) AUC на алискирен е 50% по-висока от тази при млади индивиди. Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е подобно при пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти. Клирънсът на амлодипин е с тенденция за намаляване, което води до увеличение на AUC и елиминационния полу-живот при гериатричните пациенти. За това се препоръчва повишено внимание, при прилагане на Rasitrio при пациенти на възраст 65 години и повече и изключително повишено внимание при пациенти на възраст 75 години или повече (вж. точки 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1).

Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци. Няма специфични данни относно ефектите на хидрохлоротиазид при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация (на възраст под 18 години)

Фармакокинетиката на Rasitrio не е проучена. 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 перорален клирънс (CL/F) е съответно 22,5 и 27,4 l/час при момчетата и съответно 16,4 и 21,3 l/час при момичетата. Наблюдава се голяма вариабилност в експозицията. Данните при деца на възраст под 6 години са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Алискирен/хидрохлоротиазид и алискирен/амлодипин

Не са провеждани самостоятелни клинични проучвания за токсикологията на Rasitrio, тъй като са били проведени проучвания с отделните му съставки.

Профилът на токсичност на комбинациите алискирен/хидрохлоротиазид и алискирен/амлодипин е добре проучен при предклиничните проучвания. И двете комбинации са като цяло с добра поносимост при плъхове. Находките при 2- и 13-седмичните проучвания за перорална токсичност са били подобни на тези при отделните съставки.

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, уставновени 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.

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

Хидрохлоротиазид

Проведените предклинични оценки в подкрепа на приложението на хидрохлоротиазид при хора включват *in vitro* изпитвания за генотоксичност и проучвания за репродуктивна токсичност и карциногенност при гризачи. Налице са множество клинични данни за хидрохлоротиазид и те са отразени в съответните точки.

Хидрохлоротиазид няма нежелателни ефекти върху фертилитета на двата пола при мишки и плъхове по време на проучвания, при които двата вида са били експонирани, чрез диетата, съответно на дози до 100 и 6 mg/kg./ден, преди чифтосването и по време на бременността. Тези дози на хидрохлоротиазид при мишки и плъхове, съответно превишават с 19 и 1,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора, според mg/m². (Изчислението предполага перорална доза от 6 mg/ден при 60-kg пациент.)

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

Червен железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu календарни блистери:
2 години

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu блистери:
2 години

PA/Alu/PVC – Alu календарни 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

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu блистери:

Единична опаковка, съдържаща 30, 90 таблетки

Еднодозова опаковка (перфориран еднодозов блистер) съдържащ 56x1 таблетка

Съставна 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

Съставна опаковка, съдържаща 98 таблетки (2 опаковки по 49).

Не всички видове опаковки 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/025-036

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

Дата на първо разрешаване: 22 ноември 2011

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е представена 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

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (aliskiren) (като хемифумарат), 10 mg амлодипин (amlodipine) (като безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светлочервена, овална, изпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове и дълбоко релефно означение “UIU” от едната страна и “NVR” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rasitrio е показан за лечение на есенциална хипертония като заместителна терапия при възрастни пациенти, на които артериалното налягане е адекватно контролирано с алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, прилагани едновременно в доза същата, като във фиксираната комбинация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната доза Rasitrio е една таблетка дневно.

Пациентите, приемащи алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид като отделни таблетки, едновременно по едно и също време на деня, могат да преминат към фиксирана комбинация от една таблетка Rasitrio, съдържаща същите съставки и дози.

Фиксираната дозова комбинация трябва да се прилага само след постигане на стабилен ефект от прилаганите едновременно монокомпоненти, след титриране на дозата. Дозата трябва да се индивидуализира и адаптира, в зависимост от клиничното повлияване на пациентите.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст на 65 години и повече

Има доказателство за повишен риск от поява на нежелани събития, свързани с хипотония при пациенти на възраст 65 години или повече, лекувани с Rasitrio. За това се препоръчва повишено внимание, при прилагане на Rasitrio при пациенти на възраст 65 години или повече.

Препоръчителната начална доза на алискирен в тази пациентска група 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.

Пациенти в старческа възраст на 75 години и повече

Съществуват силно ограничени данни, относно употребата на Rasitrio, при пациенти на възраст 75 години или повече (вж. точка 5.2). Употребата на Rasitrio при пациенти на възраст 75 години или повече, трябва да бъде ограничена до пациенти, при които е постигнат контрол върху артериалното налягане с комбинацията алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, приемани едновременно, при липса на проблеми с безопасността, по-специално хипотония. Препоръчва се изключително внимание, включващо често мониториране на артериалното налягане (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация (GFR) съответно 89-60 ml/min/1,73 m² и 59-30 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.4 и 5.2). Поради съдържанието на хидрохлоротиазид Rasitrio е противопоказан при пациенти с анурия и при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Едновременното приложение на Rasitrio с ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) или инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) при пациенти с бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m²) е противопоказно (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Rasitrio е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при прилагане на Rasitrio при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане или пациенти с прогресиращо чернодробно заболяване. Препоръки за дозиране на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не са установени (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели с малко вода. Rasitrio трябва да се приема веднъж дневно с лека храна за предпочитане по едно и също време всеки ден. Rasitrio не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, към други дихидропиридинови производни или към сулфонамидни производни.
- Анамнеза за ангиоедем при прием на алискирен.
- Вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).
- Анурия.
- Тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Хипонатриемия, хиперкалциемия, симптоматична хиперурикемия и рефрактерна хипокалиемия.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Едновременната употреба на алискирен с циклоспорин и итраконазол, два много мощни белтъчни инхибитора на Р-гликопротеина (P-gp) и с други белтъчни инхибитори на P-gp (напр. хинидин) е противопоказана (вж. точка 4.5).
- Едновременното приложение на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.2, 4.4, 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.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

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

Подобно на други антихипертензивни лекарствени продукти, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемично сърдечносъдова болест, би могло да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Симптоматична хипотония се наблюдава с по-голяма честота при пациенти с неусложнена хипертония, лекувани с Rasitrio, отколкото при пациенти, лекувани с двойни комбинации на алискирен/амлодипин, алискирен/хидрохлоротиазид или амлодипин/хидрохлоротиазид.

При пациентите могат да настъпят реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид, като вероятността е по-голяма при пациентите с алергия и астма.

Системен лупус еритематодес

Съобщава се, че тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да обострят или да активират системен лупус еритематодес.

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

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има съобщение за случаи на хипотония, синкоп, инсулт, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), при чувствителни индивиди, особено при комбиниране на лекарствени продукти, които повлияват тази система (вж. точка 5.1). Затова, двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система чрез комбиниране на алискирен с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE инхибитор) или ангиотензин II рецепторен блокер (АРБ) не се препоръчва. Необходимо е внимателно проследяване на артериалното налягане, бъбречната функция и електролитите, ако съвместното приложение е сметне за абсолютно необходимо.

Приложението на алискирен в комбинация с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точка 4.3).

Гериатрични пациенти на възраст 65 години и повече

Необходимо е особено внимание при прилагане на Rasitrio при пациенти на възраст 65 години или повече. Симптоматична хипотония се наблюдава с по-голяма честота при пациенти, с неусложнена хипертония, лекувани с Rasitrio, отколкото при пациенти, лекувани с двойни комбинации от алискирен/амлодипин, алискирен /хидрохлоротиазид или амлодипин/хидрохлоротиазид. Пациентите на възраст 65 години или повече, са по-склонни към получаването на нежелани реакции, свързани с хипотония в хода на лечението с Rasitrio (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).

Гериатрични пациенти на възраст 75 години и повече

Има силно ограничени данни за ефикасността и безопасността на Rasitrio, при приложение при пациенти на възраст 75 години или повече. Препоръчва се изключително повишено внимание, включващо често мониториране на кръвното налягане (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност

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

Няма налични данни за сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемост, при приложение на Rasitrio 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 Rasitrio, 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 коригира преди прилагането на Rasitrio, или лечението трябва да започне под непосредствено лекарско наблюдение.

Електролитния дисбаланс

Лечението с Rasitrio трябва да се започне само след коригиране на хипокалиемията и съпътстващата хипомагнезиемия. Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипокалиемия или да обострят предшестваща хипокалиемия. Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, чието състояние е свързано със повишена загуба на калий, като например сол губещи нефропатии или преренално (кардиогенно) увреждане на бъбречната функция. Ако по време на терапия с хидрохлоротиазид се развие хипокалиемия, приемът на Rasitrio трябва да се преустанови до стабилно възстановяване на баланса на калия.

При употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациенти с чернодробна цироза, пациенти със засилена диуреза, пациенти с неадекватен перорален прием на електролити и пациенти, които получават едновременно лечение с кортикостероиди или адренотропни хормони (АСТН) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Обратното, 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. Едновременното приложение на алискирен с ACE инхибитори или ARB е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точка 4.3, 4.5 и 4.8).

Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза или да обострят предшестваща хипонатриемия. Наблюдавана е хипонатриемия, съпроводена от неврологична симптоматика (гадене, прогресивна дезориентация, апатия). Лечението с хидрохлоротиазиди трябва да се започва след коригиране на предшестваща хипонатриемия. В случай на тежка или бързо развиваща се хипонатриемия по време на лечението с Rasitrio, лечението трябва да бъде спряно до нормализиране на нивата на натрия.

Всички пациенти, приемащи тиазидни диуретици трябва периодично да бъдат проследявани за електролитни нарушения, особено на калия, натрия и магнезия.

Тиазидните диуретици намаляват екскрецията на калций с урината и могат да предизвикат преходно и леко покачване на серумния калций, при липсата на известни нарушения в калциевия метаболизъм. Rasitrio е противопоказан при пациенти с хиперкалциемия и трябва да се прилага само след коригиране на предшестваща хиперкалциемия. Приемът на Rasitrio трябва да бъде прекратен при развитие на хиперкалциемия по време на лечението. Серумните нива на калция трябва периодично да се проверяват по време на лечението с тиазиди. Подчертаната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания на функцията на паратиреоидните жлези.

Няма доказателства дали Rasitrio може да намали или предотврати диуретик-индуцирана хипонатриемия. Хлорният дефицит като цяло е лек и обикновено не изисква лечение.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Тиазидните диуретици могат да ускорят азотемията при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Когато Rasitrio се прилага при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумните електролити, включително на калия, креатинина и пикочната киселина. Няма налични данни за пациенти с хиперкалциемия и тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ или $1,70 \text{ mg/dl}$ при жени и $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ или $2,00 \text{ mg/dl}$ при мъже и/или определена скорост на гломерулна филтрация (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), анамнеза за диализа, нефротичен синдром или реноваскуларна хипертония. Поради съдържанието на хидрохлоротиазид, Rasitrio е противопоказан при пациенти с хипертония и тежко бъбречно увреждане (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) или анурия (вж. точки 4.2. и 4.3). Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата (РААС) система е необходимо повишено внимание, при прилагане на Rasitrio, при наличието на предразполагащи развитие на бъбречна недостатъчност състояния, като хиповолемия (напр. поради кръвозагуба, тежка или продължителна диария, продължително повръщане и др.), сърдечно заболяване, чернодробно заболяване, захарен диабет или бъбречно заболяване. Едновременното приложение на алискирен с ACE инхибитори или АРБ е противопоказно при пациенти с бъбречно увреждане (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). По време на пост-маркетинговия опит се съобщава за случаи на остра бъбречна недостатъчност, обратима при преустановяване на лечението, при рискови пациенти, получаващи алискирен. В случай на някакви признаци на бъбречна недостатъчност, алискирен трябва веднага да бъде прекратен.

Липсва опит с приложението на Rasitrio при пациенти, при които наскоро е била извършена бъбречна трансплантация, затова се налага повишено внимание при такива пациенти.

Чернодробно увреждане

Rasitrio е противопоказан при пациенти с хипертония и тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2). Необходимо е повишено внимание при прилагане на Rasitrio при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане или с прогресиращо чернодробно заболяване (вж. точки 4.2 и 5.2).

Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране.

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Подобно на другите вазодилататори, при пациентите страдащи от аортна или митрална стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия е показано специално повишено внимание, при приложение на амлодипин.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да нарушат глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочната киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на пероралното хипогликемично средство по време на лечението с Rasitrio. Едновременното приложение на Rasitrio с АРБ или АСЕ инхибиторие противопоказно при пациенти със захарен диабет (вж. точка 4.3).

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид Rasitrio е противопоказан при симптоматична хиперурикемия (вж. точка 4.3). Хидрохлоротиазид може да повиши серумните нива на пикочната киселина, поради намаления клирънс на пикочната киселина и може да причини или да обостри хиперурикемията, както и да ускори появата на подагра при предразположени пациенти.

Тиазидите намаляват екскрецията на калций с урината и могат да предизвикат преходно и леко покачване на серумния калций при липсата на известни нарушения в калциевия метаболизъм. Rasitrio е противопоказан при пациенти с хиперкалциемия и трябва да се прилага само след коригиране на предшестваща хиперкалциемия. Приемът на Rasitrio трябва да бъде прекратен при развитие на хиперкалциемия по време на лечението. Серумните нива на калция трябва периодично да се проследяват по време на лечението с тиазиди. Подчертаната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания на функцията на паратиреоидните жлези.

Стеноза на бъбречната артерия

Няма налични контролирани клинични данни за употребата на Rasitrio при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерия на единствен бъбрек. Все пак, както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, е налице повишен риск от бъбречна недостатъчност, включително остра бъбречна недостатъчност, при лечение на пациенти със стеноза на бъбречната артерия с алискирен. Затова при такива пациенти се налага повишено внимание. При възникване на бъбречна недостатъчност, лечението трябва да бъде прекратено.

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 (РААС), 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 лекарствени продукти, 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 АСЕ 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 Rasitrio, 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.

Фоточувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението с Rasitrio възникне реакция на фоточувствителност, се препоръчва спиране на лечението. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, се препоръчва защита на областите, изложени на слънце или изкуствена UVA светлина.

Остра закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазидът е сулфонамид и е свързан с реакция на идиосинкразия, водеща до остра транзиторна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно намаляване на зрителната острота или болка в очите и обичайно възникват в рамките на часове до седмици след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до перманентна загуба на зрението. Първоначалното лечение е да се прекрати приема на хидрохлоротиазид, колкото се може по-бързо. Ако не се постигне контрол върху вътреочното налягане трябва да се имат предвид своевременно медицинско или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Информация за взаимодействията на Rasitrio

Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с хипертония не показва клинично значими промени в стационарната експозиция (AUC) и C_{max} на алискирен, амлодипин или хидрохлоротиазид, спрямо съответните двойни комбинации.

Лекарствени продукти, повлияващи нивото на серумния калий: Калий-губещият ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на алискирен. Все пак, ефектът на хидрохлоротиазид върху серумния калий се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти, свързани със загубата на калий и хипокалиемия (напр. други калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, адренотропни хормони (АСТН), амфотерицин, карбенолоксон, пеницилин G, производни на салициловата киселина). Обратно, 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. Комбинирането на алискирен с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарствени продукти, които се влияят от промени в нивата на серумния калий: Препоръчва се периодически мониториране на нивата на серумния калий, при приложение на Rasitrio едновременно с лекарствени продукти, които се влияят от промени в нивата на серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди, антиаритмици).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включващи селективни циклооксигеназа-2 инхибитори (COX-2 инхибитори), ацетилсалицилова киселина и неселективни НСПВС: Като и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, НСПВС могат да понижат антихипертензивния ефект на алискирен. НСПВС могат също така да отслабят диуретичната и антихипертензивната активност на хидрохлоротиазид.

При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст) прилагането на алискирен и хидрохлоротиазид 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 Rasitrio с НСПВС е необходимо повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст.

Информация за взаимодействията на алискирен

Противопоказан (вж. точка 4.3)

- Двойна блокада на РААС

Приложението на алискирен в комбинация с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказано при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

- Мощни инхибитори на Р-гликопротеин (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 Р-gp е противопоказана (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва (вж. точка 4.2)

- Сок от грейпфрут

Прилагането на сок от грейпфрут с алискирен води до понижаване на AUC и $C_{\max}$ на алискирен. Едновременното прилагане 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. Това понижение вероятно се дължи на инхибиране от сока от грейпфрут на усвояването на алискирен, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид, в гастроинтестиналния тракт. Следователно, поради опасността от неуспех на лечението, Rasitrio не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение

- Взаимодействия с P-gp

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

- *Умерени инхибитори на P-гликопротеин (P-gp)*

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-gp (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. Комбинирането на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

- *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 интравенозно 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.

Поради 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 при коригиране на терапията 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).

Липса на взаимодействия

- Веществата, които са изпитвани в клинични фармакокинетични проучвания на алискирен включват аценокумарол, атенолол, целексиксид, 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 повишават 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 (ОАТР)*

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 ОАТР и алискирен, при едновременно приложение (вж. “Взаимодействие със сок от грейпфрут”).

Информация относно взаимодействията на амлодипин

Повлияване на амлодипин от други лекарствени продукти

Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение

- *CYP3A4 инхибитори*

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 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 фибриляция 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.

Информация за взаимодействия на хидрохлоротиазид

При едновременно прилагане следните лекарствени продукти биха могли да взаимодействат с тиазидните диуретици:

Не се препоръчват

- *Литий*

Тиазидите намаляват бъбречния клирънс на лития, следователно рискът от литиева токсичност се повишава при прилагане на хидрохлоротиазид. Не се препоръчва едновременното прилагане на литий и хидрохлоротиазид. Ако комбинацията се оказва крайно необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития по време на едновременната употреба.

Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение

- *Алкохол, барбитурати или наркотици*

Едновременното прилагане на тиазидните диуретици с вещества, които също имат понижаваш кръвното налягане ефект (напр. чрез намаляване на активността на централната нервна система или директна вазодилатация) може да потенцира появата на ортостатична хипотония.

- *Амантадин*

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

- *Антидиабетни вещества (напр. инсулин и перорални антидиабетни средства)*

Тиазидите могат да нарушат глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозите на антидиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4). Метформин трябва да се приема с повишено внимание поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

- *Антихолинергични средства и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет*

Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден), вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха. Обратно, очаква се прокинетиците вещества като цизарпид да могат да намалят бионаличността на тиазидните диуретици.

- *Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра*

Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробеницид или сулфинпиразон. Едновременното прилагане с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

- *Лекарствени продукти, които могат да индуцират torsades de pointes*

Поради риска от хипокалиемия хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание с продукти, които могат да индуцират *torsades de pointes*, по-специално антиаритмици Клас Ia и Клас III, както и някои антипсихотици.

- *Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на натрия*

Хипонатриемичният ефект на диуретиците може да се усили при съвместно приложение с определени лекарствени продукти като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични средства и др. Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение на тези лекарствени продукти.

- *Бета блокери и diazoxid*

Едновременното приложение на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, и бета-блокери може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат хипергликемичния ефект на diazoxid.

- *Йонообменни смоли*

Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се намалява от холестирамин или холестипол. Това може да доведе до субтерапевтични ефекти на тиазидните диуретици. Прилагането на хидрохлоротиазид и на йонообменните смоли поотделно, така че хидрохлоротиазид да се прилага поне 4 часа преди или 4-6 часа след приложението на йонообменната смола, би намалило взаимодействието.

- *Витамин D и калциеви соли*

Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачването на серумния калций. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да доведе до хиперкалциемия при пациенти предразположени към хиперкалциемия (напр. при хиперпаратиреоидизъм, злокачествени заболявания или витамин D-медиран състояние) чрез повишаване на тубулната калциева реабсорбция.

- *Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти*

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на скелетно-мускулните релаксанти, като производните на курапе.

- *Цитотоксични средства*

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните средства (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

- *Дигоксин или други дигиталисови гликозиди*

Тиазид-индуцираната хипокалиемия или хипомагнезиемия създават условия за появата на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии (вж. точка 4.4).

- *Метилдопа*

Има отделни съобщения за случаи на хемолитична анемия, възникнала при едновременно прилагане на метилдопа и хидрохлоротиазид.

- *Йодни контрастни вещества*

В случай на диуретик-индуцирана дехидратация има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодните продукти. Пациентите трябва да се рехидратират преди прилагането на йодни контрастни вещества.

- *Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)*

Хидрохлоротиазид може да намали отговора към пресорни амини като норадреналин. Клиничната значимост на този ефект е неопределена и не е достатъчна за прекратяване на тяхната употреба.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Медицинските специалисти, предписващи Rasitrio, 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 Rasitrio 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 ренин-ангиотензин-алдостероновата система са свързани със сериозни фетални малформации и неонатална смърт. Като всяко лекарство, което директно взаимодейства с ренин-ангиотензин-алдостероновата система, 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.

Има ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при отоци по време на бременност, при гестационна хипертония или при прееклампсия поради риска от намаляване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без да има ползи по отношение на курса на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни, с изключение на редки случаи, в които не може да бъде приложено друго лечение.

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

При установяване на бременност по време на лечението, приемът на Rasitrio 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.

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Във високи дози тиазидите предизвикват интензивна диуреза и могат да потиснат образуването на кърмата.

Rasitrio не се препоръчва по време на кърмене. Ако Rasitrio се прилага по време на кърмене, дозите трябва да бъдат колкото се може по-ниски.

Фертилитет

Липсват клинични данни относно фертилитета при употребата на Rasitrio.

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 и на хидрохлоротиазид в дози до 4 mg/kg/ден (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак при шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че по време на приема на Rasitrio 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, сънливост, главоболие, умора или гадене, е възможно способността им за реагиране да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Комбинация алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

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

Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при Rasitrio са хипотония и замаяност. Нежеланите реакции съобщени по-рано при някоя от съставките на Rasitrio (алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид) и изброени в съответния параграф на съответния компонент, могат да възникнат и при Rasitrio.

Таблично представяне на нежеланите реакции:

Нежеланите реакции за алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид са изброени в зависимост от тяхната 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.

Информация за Rasitrio

Нарушения на нервната система	
Чести	Замаяност
Съдови нарушения	
Чести	Хипотония
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Периферни отоци

Периферните отоци са позната, дозозависима нежелана реакция на амлодипин, за която се съобщава също така и при постмаркетинговия опит с алискирен. Честотата на периферните отоци при Rasitrio в краткосрочно двойно активно контролирано проучване е била 7,1%, спрямо 8,0% за алискирен/амлодипин, 4,1% за амлодипин/хидрохлоротиазид и 2,0% за алискирен/хидрохлоротиазид.

Честотата на всички нежелани събития, потенциално свързани с хипотония, в краткосрочно активно контролирано проучване е била 4,9% при Rasitrio, спрямо 3,7% при двойните комбинации. При пациентите на възраст ≥ 65 години, честотата е била 10,2% при Rasitrio, спрямо 5,4% при двойните комбинации.

Допълнителна информация за отделните съставки

Други нежелани реакции, наблюдавани при някоя от отделните съставки могат да възникнат и при Rasitrio, въпреки че не са наблюдавани по време на клиничните изпитвания.

Алискирен

Сериозните нежелани реакции включват анафилактична реакция и ангиоедем, които са съобщени по време на постмаркетинговия период и могат да възникнат рядко (по-малко от 1 случай на 1 000 пациенти). Най-честата нежелана реакция е диария.

Таблично представяне на нежеланите реакции:

Известните при прилагане на алискирен нежелани реакции са представени в таблицата по-долу, като е използвана същата конвенция, както при описването им във фиксираната комбинация.

Нарушения на имунната система	
Редки	Анафилактична реакция, реакции на свръхчувствителност
Сърдечни нарушения	
Чести	Замаяност
Нечести	Сърцебиене, периферни отоци
Съдови нарушения	
Нечести	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Диария
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Чернодробно нарушение*, жълтеница, хепатит, чернодробна недостатъчност**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН), реакции на устната лигавица, обрив, сърбеж, уртикария
Редки	Ангиедем, еритем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Остра бъбречна недостатъчност, бързо увреждане
Изследвания	
Чести	Хиперкалиемия
Нечести	Повишаване на чернодробните ензими
Редки	Намаляване на хемоглобина, намаляване на хематокрита, повишаване на серумния креатинин

*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.

Описание на избрани нежелани реакции:

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

В хода на контролирани 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 има съобщения за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика). При част от пациентите 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 (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 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. Едновременното приложение на алискирен с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация: Въз основа на ограниченото количество данни за безопасност, получени в хода на фармакокинетично проучване на алискирен, прилаган за лечение при при 39 деца с хипертония на възраст от 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

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки	Левкопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
Много редки	Алергични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки	Хипергликемия
Психични нарушения	
Нечести	Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия
Редки	Обърканост

Нарушения на нервната система	
Чести	Сънливост, главоболие (особено при започване на лечението)
Нечести	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, параестезия
Много редки	Хипертония, периферна невропатия
Нарушения на очите	
Нечести	Зрителни нарушения (включително диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	
Чести	Палпитации
Много редки	Миокарден инфаркт, аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно трептене)
Съдови нарушения	
Чести	Зачервяване
Много редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Диспнея, ринит
Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Болка в корема, гадене
Нечести	Повръщане, диспепсия, промяна в ритъма на дефекация (включително диария и запек), сухота в устата
Много редки	Панкреатит, гастрит, гингивална хиперплазия
Хепатобилиарни нарушения	
Много редки	Хепатит, жълтеница, повишаване на чернодробните ензими (предимно свързани с холестаза)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, сърбеж, обрив, екзем
Много редки	Ангиедем, еригема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, едем на Quincke, фоточувствителност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Оток на глезените
Нечести	Артралгия, миалгия, мускулни крампи, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Микционни нарушения, никтурия, повишена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	Импотентност, гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Оток, умора
Нечести	Гръдна болка, астения, болка, неразположение
Изследвания	
Нечести	Повишение на телното, понижение на телното

Съобщавани са отделни случаи на екстрапирамиден синдром.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е широко изписван в продължение на много години, често в по-високи дози от съдържащите се в Rasisitrio. Следващите нежелани реакции са съобщени при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, прилагани самостоятелно, включително хидрохлоротиазид:

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Тромбоцитопения, понякога с пурпура
Много редки	Агранулоцитоза, потискане на костния мозък, хемолитична анемия, левкопения
С неизвестна честота	Апластична анемия
Нарушения на имунната система	
Много редки	Свърхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Хипокалиемия
Чести	Хиперурикемия, хипомагнезиемия, хипонатриемия
Редки	Хиперкалциемия, хипергликемия, влошаване на диабета
Много редки	Хипохлоремична алкалоза
Психични нарушения	
Редки	Депресия, нарушения на съня
Нарушения на нервната система	
Редки	Замаяност, главоболие, парестезии
Нарушения на очите	
Редки	Зрително увреждане
С неизвестна честота	Остра закритоъгълна глаукома
Сърдечни нарушения	
Редки	Сърдечни аритмии
Съдови нарушения	
Чести	Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки	Респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Понижен апетит, леко гадене и повръщане
Редки	Стомашен дискомфорт, запек, диария
Много редки	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Редки	Интрахепатална холестаза, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Уртикария и други видове обрив
Редки	Реакции на фоточувствителност
Много редки	Реакции, наподобяващи кожен лупус еритематодес, реактивиране на кожен лупус еритематодес, некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза
С неизвестна честота	Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	Бъбречна дисфункция, остра бъбречна недостатъчност

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести	Импотентност
-------	--------------

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота	Астения, пирексия
----------------------	-------------------

Изследвания

Много чести	Повишаване на холестерола и триглицеридите
Редки	Глюкозурия

4.9 Предозиране

Симптоми

Най-вероятната проява на предозиране с Rasitrio би била хипотония, свързана с комбинирания антихипертензивен ефект на алискирен, амлодипин и хидрохлортиазид.

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.

Предозирането с хидрохлортиазид е свързано със загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация в резултат на ексцесивната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да предизвика мускулни спазми и/или изразена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени средства.

Лечение

При поява на симптоматична хипотония по време на лечението с Rasitrio 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 C09XA54

Rasitrio обединява три антихипертензивни активни вещества, с допълващ се механизъм за контролиране на кръвното налягане, при пациенти с есенциална хипертония: алискирен принадлежи към класа на директните ренинови инхибитори, амлодипин - към класа на калциевите антагонисти, а хидрохлоротиазид - към класа на тиазидните диуретици. При комбинирането им, сборният ефект от потискането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, медираната от калциевите канали вазодилатация и екскрецията на натриев хлорид води до понижаване на артериалното налягане в по-голяма степен, отколкото при съответните двойни комбинации.

Комбинацията алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

Прилагането на Rasitrio веднъж дневно, при пациенти с хипертония, води до клинично значимо понижение както на систолното, така и на диастолното кръвно налягане, което продължава през целия 24-часов дозов интервал. Наблюдавано е по-силно понижение на кръвното налягане при прилагане на Rasitrio, спрямо всяка една от двойните комбинации на всеки час, включително ранните сутрешни часове, при 24-часово амбулаторно проследяване на кръвното налягане.

Rasitrio е проучен в двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано проучване при 1 181 пациенти, от които 773 са били класифицирани като такива с умерена хипертония (срCAN 160-180 mmHg), а 408 - като такива с тежка хипертония (срCAN >180 mmHg), в началото на проучването. Голям брой от пациентите са били със затлъстяване (49%) и около 14% от цялата популация са имали диабет. През първите 4 седмици от двойно-сляпото лечение, пациентите са приемали тройна комбинация алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) или двойни комбинации с алискирен/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), алискирен/амлодипин 150/5 mg (N=282) и амлодипин/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Пациентите бързо са титрирани до по-висока доза след 4 седмици, за нови 4 седмици на двойно-сляпо лечение с алискирен/амлодипин/HCTZ 300/10/25 mg, алискирен/HCTZ 300/25 mg, алискирен/амлодипин 300/10 mg и амлодипин/HCTZ 10/25 mg.

При това проучване, Rasitrio, в доза от 300/10/25 mg е довел до статистически значимо средно понижаване на кръвното налягане (сistolно/диастолно), спрямо изходното от 37,9/20,6 mmHg, спрямо 31,4/18,0 mmHg при комбинацията алискирен/амлодипин (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg при алискирен/хидрохлоротиазид (300/25 mg) и 30,8/17,0 mmHg при амлодипин/хидрохлоротиазид (10/25 mg), при пациенти с умерена до тежка хипертония. При пациенти с тежка хипертония (САН ≥ 180 mmHg), понижението на кръвното налягане, спрямо изходното при Rasitrio и двойните комбинации е било съответно 49,5/22,5 mmHg, спрямо 38,1/17,6 mmHg при комбинацията алискирен/амлодипин (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg при алискирен/хидрохлоротиазид (300/25 mg) и 39,9/17,8 mmHg при амлодипин/хидрохлоротиазид (10/25 mg). В подгрупа от 588 пациенти, в която пациентите на възраст >65 години са били слабо представени, а тези на възраст >75 години са били много слабо представени, комбинацията алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид (300/10/25 mg) води до понижение на средното систолно/диастолно кръвно, спрямо изходното от 39,7/21,1 mmHg, спрямо 31,3/18,74 mmHg при комбинацията алискирен/амлодипин (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg при комбинацията алискирен/хидрохлоротиазид (300/25 mg) и 29,2/16,4 mmHg при комбинацията амлодипин/хидрохлоротиазид (10/25 mg) (подгрупата включва пациенти без големи отклонения, определени като разлики в измереното систолично кръвно налягане, (САН) ≥ 10 mmHg в изходната или в крайната точка на проучването). Ефектът на Rasitrio е наблюдаван най-рано една седмица след започване на лечението. Ефектът на понижението на кръвното налягане при пациенти с умерена до тежка хипертония е бил независим от възрастта, пола, расата, индекса на телесна маса и свързаните с наднорменото тегло нарушения (метаболически синдром и диабет).

Rasitrio е бил свързан със значимо понижение на плазмената ренинова активност (ПРА) (-34%), спрямо изходните стойности, докато лечението с комбинацията амлодипин с хидрохлоротиазид е довело до повишаване на ПРА (+170%). Към момента клиничното значение на различните ефекти върху ПРА не е установено.

При 28 до 54 седмично отворено проучване за безопасност, ефикасността е измерена като вторична крайна точка и Rasitrio в доза от 300/10/25 mg е довел до понижението средно понижението на кръвното налягане (сistolно/диастолно) от 37,3/21,8 mmHg, в рамките на проведеното 28 до 54 седмично лечение. Ефикасността на Rasitrio се е запазила в рамките на една година лечение, без данни за загуба на ефект.

В рандомизирано, двойно-сляпо, активно-контролирано 36-седмично проучване при пациенти в старческа възраст, при които не е постигнат контрол на кръвното налягане с алискирен/HCTZ 300/25 mg (САН ≥ 140 mmHg), е наблюдавано в следствие клинично значимо понижението на АН в края на 36-та седмица при пациентите, приемащи Rasitrio в доза от 300/10/25 mg (от понижението на ссСАН/ссДАН с 15,0/8,6 mmHg на 22-ра седмица, до понижението с 30,8/14,1 mmHg на 36-та седмица).

Rasitrio е прилаган при над 1 155 пациенти, във вече приключили клинични изпитвания, включително 182 пациенти, за една година и повече. Лечението с Rasitrio се понася добре при дози до 300 mg/10 mg/25 mg, с обща честота на нежелани събития, подобна на тази при съответните двойни комбинации, с изключение на симптоматична хипотония. Честотата на всички нежелани събития, потенциално свързани с хипотония, в краткосрочно активно контролирано проучване е била 4,9% при Rasitrio, спрямо 3,7% при двойните комбинации. При пациентите на възраст ≥ 65 години, честотата е била 10,2% при Rasitrio, спрямо 5,4% при двойните комбинации.

Честотата на нежеланите събития не показва никаква връзка с пола, възрастта (с изключение на симптоматичната хипотония), индекса на телесна маса, расата или етноса. Нежеланите реакции като цяло са били леки и с преходен характер. Има много ограничени данни за безопасността при пациенти на възраст >75 години или при пациенти със значителна сърдечно-съдова коморбидност. Прекъсване на терапията поради поява на нежелана реакция е наблюдавано при 3,6% от пациентите, лекувани с Rasitrio, спрямо 2,4% при алискирен/амлодипин, 0,7% при алискирен/хидрохлоротиазид и 2,7% при амлодипин/хидрохлоротиазид.

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, калциевият антагонист амлодипин 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 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 понижение 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 гериатрични пациенти с хипертония, на възраст 65 години или повече и гериатрични пациенти на възраст 75 години или повече (30%), 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, включващо 820 пациенти с исхемична левокамерна дисфункция, не са наблюдавани промени в камерното ремоделиране, оценено чрез левокамерния краен систолен обем в групата на алискирен спрямо плацебо при добавянето им към основната терапия.

Комбинираната честота на сърдечно-съдова смъртност, хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност, повторен коронарен инцидент, инсулт и ресусцитация при внезапна сърдечна смърт е подобна в групата на алискирен и в тази на плацебо. Независимо от това, при пациентите, приемащи алискирен е наблюдавана в статистически значимо по-голяма степен хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция при сравнение с групата на плацебо.

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 $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 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 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 блокатор. Проучването е прекратено преждевременно, тъй като при участниците не са наблюдавани ползи от прилагането на алискирен. Резултатите от проучването показват коефициент на риск за първична крайна точка от 1,11, в полза на плацебо (95% Доверителен интервал: 1,00, 1,23, 2-странен $p=0,05$). Освен това, е наблюдавана повишена честота на нежелани събития при алискирен, спрямо плацебо (37,9% спрямо 30,2%). По-специално е наблюдавана повишена честота на бъбречна дисфункция (14,0% спрямо 12,1%), на хиперкалиемия (38,9% спрямо 28,8%), на събития свързани с хипотония (19,7% спрямо 16,2%) и на инсулт (3,4% спрямо 2,6%) като крайни точки. Повишената честота на инсулт е по-силно изразена при пациентите с бъбречна недостатъчност.

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 (вж. точка 4.4).

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 Rasitrio 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] $p=0,20$.

Хидрохлоротиазид

Мястото на действие на тиазидните диуретици е главно в дисталните извити каналчета на бъбреците. Доказано е, че в бъбречната кора съществува рецептор с висок афинитет, който представлява основното място на свързване за действието на тиазидните диуретици и инхибирането на транспорта на NaCl в дисталните извити каналчета. Начинът на действие на тиазидните диуретици е чрез инхибиране на Na+Cl- симпортера, чрез конкуриране за Cl- мястото, като по този начин повлиява механизмите за реабсорбция на електролити: директно чрез покачване на екскрецията на натрий и хлор в приблизително еднаква степен, и индиректно чрез това диуретично действие, понижавайки плазмения обем с последващо повишаване на плазмената ренинова активност, секрецията на алдостерон и загуба на калий с урината, и понижаване на серумния калий.

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Комбинацията алискирен/амлодипин/ хидрохлоротиазид

След перорален прием на таблетка с фиксирана комбинация от алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, са достигнати пикови концентрации за алискирен до 1-2 часа, за амлодипин до 8 часа и за хидрохлоротиазид до 2-3 часа. Скоростта и степента на абсорбция на алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, след прилагане на таблетка с фиксираната комбинация, са подобни на тези, при прилагане като отделни форми на дозиране.

Резултатите от проучване за ефекта на храната, чрез приложение на стандартно хранене с високо съдържание на мазнини и таблетка с фиксирана комбинация от 300/10/25 mg, показват че храната намалява скоростта и степента на абсорбция на алискирен в таблетката с фиксирана комбинация, в степен подобна на тази при прилагане на алискирен като монотерапия. Храната не оказва влияние върху фармакокинетиката на амлодипин и хидрохлоротиазид в таблетката с фиксирана комбинация.

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-tau} 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.

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 (78%). 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 6-17 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. Наличните данни не предполагат възрастта, телесното тегло или пола да оказват някакво значимо влияние върху системната експозиция на алискирен (вж. точка 4.2).

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.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза (T_{max} около 2 часа).

Ефектът на храната върху абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако има такъв, има малка клинична значимост. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорално приложение е 70%.

Разпределение

Привидният обем на разпределение е 4-8 l/kg. Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70%), основно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид също така кумулира в еритроцитите приблизително 3 пъти повече отколкото в плазмата.

Биотрансформация и елиминиране

Хидрохлоротиазид се елиминира предимно като непроменено вещество. Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с време на полуживот средно 6 до 15 часа в крайната фаза на елиминиране. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно прилагане, а кумулирането е минимално при приложение веднъж дневно. Над 95% от абсорбираната доза се екскретират като непроменено вещество в урината. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули.

Линейност

Увеличаването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон.

Специални популации

Rasitrio е ефективно, антихипертензивно лечение за приложение веднъж дневно при възрастни пациенти, независимо от пола, възрастта, индекса на телесна маса и етноса.

Бъбречно увреждане

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид Rasitrio е противопоказан при пациенти с анурия или тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точка 4.3). Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

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) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Едновременното приложение на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори при пациенти с бъбречно увреждане (GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) е противопоказно (вж. точка 4.3).

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 амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречната функция.

Както може да се очаква за вещество, чийто клирънс се осъществява почти изцяло чрез бъбреците, бъбречната функция има изразен ефект върху кинетиката на хидрохлоротиазид. При наличие на бъбречно увреждане средните пикови плазмени нива и AUC на хидрохлоротиазид са повишени, а скоростта на екскреция в урината е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава трикратно увеличение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациентите с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно увеличение на AUC.

Чернодробно увреждане

Rasitrio е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

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

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 увеличение на AUC с приблизително 40-60%. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане.

Гериатрични пациенти

Няма налични данни за системната експозиция след прилагане на Rasitrio при гериатрични пациенти. При самостоятелно приложение при гериатрични пациенти (>65 години) AUC на алискирен е 50% по-висока от тази при млади индивиди. Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е подобно при пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти. Клирънсът на амлодипин е с тенденция за намаляване, което води до увеличение на AUC и елиминационния полу-живот при гериатричните пациенти. За това се препоръчва повишено внимание, при прилагане на Rasitrio при пациенти на възраст 65 години и повече и изключително повишено внимание при пациенти на възраст 75 години или повече (вж. точки 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1).

Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци. Няма специфични данни относно ефектите на хидрохлоротиазид при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация (на възраст под 18 години)

Фармакокинетиката на Rasitrio не е проучена. 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 перорален клирънс (CL/F) е съответно 22,5 и 27,4 l/час при момчетата и съответно 16,4 и 21,3 l/час при момичетата. Наблюдава се голяма вариабилност в експозицията. Данните при деца на възраст под 6 години са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Алискирен/хидрохлоротиазид и алискирен/амлодипин

Не са провеждани самостоятелни клинични проучвания за токсикологията на Rasitrio, тъй като са били проведени проучвания с отделните му съставки.

Профилът на токсичност на комбинациите алискирен/хидрохлоротиазид и алискирен/амлодипин е добре проучен при предклиничните проучвания. И двете комбинации са като цяло с добра поносимост при плъхове. Находките при 2-и 13-седмичните проучвания за перорална токсичност са били подобни на тези при отделните съставки.

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, уставновени 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.

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

Хидрохлоротиазид

Проведените предклинични оценки в подкрепа на приложението на хидрохлоротиазид при хора включват *in vitro* изпитвания за генотоксичност и проучвания за репродуктивна токсичност и карциногенност при гризачи. Налице са множество клинични данни за хидрохлоротиазид и те са отразени в съответните точки.

Хидрохлоротиазид няма нежелателни ефекти върху фертилитета на двата пола при мишки и плъхове по време на проучвания, при които двата вида са били експонирани, чрез диетата, съответно на дози до 100 и 6 mg/kg./ден, преди чифтосването и по време на бременността. Тези дози на хидрохлоротиазид при мишки и плъхове, съответно превишават с 19 и 1,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора, според mg/m². (Изчислението предполага перорална доза от 10 mg/ден при 60-kg пациент.)

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

Червен железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu календарни блистери:

2 години

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu блистери:

2 години

PA/Alu/PVC – Alu календарни 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

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu блистери:

Единична опаковка, съдържаща 30, 90 таблетки

Еднодозова опаковка (перфориран еднодозов блистер) съдържащ 56x1 таблетка

Съставна 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

Съставна опаковка, съдържаща 98 таблетки (2 опаковки по 49).

Не всички видове опаковки 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/037-048

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

Дата на първо разрешаване: 22 ноември 2011

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е представена 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

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (aliskiren) (като хемифумарат), 10 mg амлодипин (amlodipine) (като безилат) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Кафява, овална, изпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове и вдлъбнато релефно означение “VIV” от едната страна и “NVR” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rasitrio е показан за лечение на есенциална хипертония като заместителна терапия при възрастни пациенти, на които артериалното налягане е адекватно контролирано с алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, прилагани едновременно в доза същата, като във фиксираната комбинация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната доза Rasitrio е една таблетка дневно.

Пациентите, приемащи алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид като отделни таблетки, едновременно по едно и също време на деня, могат да преминат към фиксирана комбинация от една таблетка Rasitrio, съдържаща същите съставки и дози.

Фиксираната дозова комбинация трябва да се прилага само след постигане на стабилен ефект от прилаганите едновременно монокомпоненти, след титриране на дозата. Дозата трябва да се индивидуализира и адаптира, в зависимост от клиничното повлияване на пациентите.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст на 65 години и повече

Има доказателство за повишен риск от поява на нежелани събития, свързани с хипотония при пациенти на възраст 65 години или повече, лекувани с Rasitrio. За това се препоръчва повишено внимание, при прилагане на Rasitrio при пациенти на възраст 65 години или повече.

Препоръчителната начална доза на алискирен в тази пациентска група 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.

Пациенти в старческа възраст на 75 години и повече

Съществуват силно ограничени данни, относно употребата на Rasitrio, при пациенти на възраст 75 години или повече (вж. точка 5.2). Употребата на Rasitrio при пациенти на възраст 75 години или повече, трябва да бъде ограничена до пациенти, при които е постигнат контрол върху артериалното налягане с комбинацията алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, приемани едновременно, при липса на проблеми с безопасността, по-специално хипотония. Препоръчва се изключително внимание, включващо често мониториране на артериалното налягане (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация (GFR) съответно 89-60 ml/min/1,73 m² и 59-30 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.4 и 5.2). Поради съдържанието на хидрохлоротиазид Rasitrio е противопоказан при пациенти с анурия и при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Едновременното приложение на Rasitrio с ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) или инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) при пациенти с бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m²) е противопоказно (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Rasitrio е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при прилагане на Rasitrio при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане или пациенти с прогресиращо чернодробно заболяване. Препоръки за дозиране на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не са установени (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели с малко вода. Rasitrio трябва да се приема веднъж дневно с лека храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Rasitrio не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, към други дихидропиридинови производни или към сулфонамидни производни.
- Анамнеза за ангиоедем при прием на алискирен.
- Вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).
- Анурия.
- Тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Хипонатриемия, хиперкалциемия, симптоматична хиперурикемия и рефрактерна хипокалиемия.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Едновременната употреба на алискирен с циклоспорин и итраконазол, два много мощни белтъчни инхибитора на Р-гликопротеина (P-gp) и с други белтъчни инхибитори на P-gp (напр. хинидин) е противопоказана (вж. точка 4.5).
- Едновременното приложение на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.2, 4.4, 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.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

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

Подобно на други антихипертензивни лекарствени продукти, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемично сърдечносъдова болест, би могло да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Симптоматична хипотония се наблюдава с по-голяма честота при пациенти с неусложнена хипертония, лекувани с Rasitrio, отколкото при пациенти, лекувани с двойни комбинации на алискирен/амлодипин, алискирен/хидрохлоротиазид или амлодипин/хидрохлоротиазид.

При пациентите могат да настъпят реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид, като вероятността е по-голяма при пациентите с алергия и астма.

Системен лупус еритематодес

Съобщава се, че тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да обострят или да активират системен лупус еритематодес.

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

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има съобщение за случаи на хипотония, синкоп, инсулт, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остро бъбречна недостатъчност), при чувствителни индивиди, особено при комбиниране на лекарствени продукти, които повлияват тази система (вж. точка 5.1). Затова, двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система чрез комбиниране на алискирен с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE инхибитор) или ангиотензин II рецепторен блокер (АРБ) не се препоръчва. Необходимо е внимателно проследяване на артериалното налягане, бъбречната функция и електролитите, ако съвместното приложение се сметне за абсолютно необходимо.

Приложението на алискирен в комбинация с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точка 4.3).

Гериатрични пациенти на възраст 65 години и повече

Необходимо е особено внимание при прилагане на Rasitrio при пациенти на възраст 65 години или повече. Симптоматична хипотония се наблюдава с по-голяма честота при пациенти, с неусложнена хипертония, лекувани с Rasitrio, отколкото при пациенти, лекувани с двойни комбинации от алискирен/амлодипин, алискирен /хидрохлоротиазид или амлодипин/хидрохлоротиазид. Пациентите на възраст 65 години или повече, са по-склонни към получаването на нежелани реакции, свързани с хипотония в хода на лечението с Rasitrio (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).

Гериатрични пациенти на възраст 75 години и повече

Има силно ограничени данни за ефикасността и безопасността на Rasitrio, при приложение при пациенти на възраст 75 години или повече. Препоръчва се изключително повишено внимание, включващо често мониториране на кръвното налягане (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност

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

Няма налични данни за сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемост, при приложение на Rasitrio 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 Rasitrio, 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 коригира преди прилагането на Rasitrio, или лечението трябва да започне под непосредствено лекарско наблюдение.

Електролитния дисбаланс

Лечението с Rasitrio трябва да се започне само след коригиране на хипокалиемията и съпътстващата хипомагнезиемия. Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипокалиемия или да обострят предшестваща хипокалиемия. Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, чието състояние е свързано със повишена загуба на калий, като например сол губещи нефрози или преренално (кардиогенно) увреждане на бъбречната функция. Ако по време на терапия с хидрохлоротиазид се развие хипокалиемия, приемът на Rasitrio трябва да се преустанови до стабилно възстановяване на баланса на калия.

При употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациенти с чернодробна цироза, пациенти със засилена диуреза, пациенти с неадекватен перорален прием на електролити и пациенти, които получават едновременно лечение с кортикостероиди или адренотропни хормони (АСТН) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Обратното, 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. Едновременното приложение на алискирен с АСЕ инхибитори или АРБ е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точка 4.3, 4.5 и 4.8).

Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза или да обострят предшестваща хипонатриемия. Наблюдавана е хипонатриемия, съпроводена от неврологична симптоматика (гадене, прогресивна дезориентация, апатия). Лечението с хидрохлоротиазиди трябва да се започва след коригиране на предшестваща хипонатриемия. В случай на тежка или бързо развиваща се хипонатриемия по време на лечението с Rasitrio, лечението трябва да бъде спряно до нормализиране на нивата на натрия.

Всички пациенти, приемащи тиазидни диуретици трябва периодично да бъдат проследявани за електролитни нарушения, особено на калия, натрия и магнезия.

Тиазидните диуретици намаляват екскрецията на калций с урината и могат да предизвикат преходно и леко покачване на серумния калций, при липсата на известни нарушения в калциевия метаболизъм. Rasitrio е противопоказан при пациенти с хиперкалциемия и трябва да се прилага само след коригиране на предшестваща хиперкалциемия. Приемът на Rasitrio трябва да бъде прекратен при развитие на хиперкалциемия по време на лечението. Серумните нива на калция трябва периодично да се проверяват по време на лечението с тиазиди. Подчертаната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания на функцията на паратиреоидните жлези.

Няма доказателства дали Rasitrio може да намали или предотврати диуретик-индуцирана хипонатриемия. Хлорният дефицит като цяло е лек и обикновено не изисква лечение.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Тиазидните диуретици могат да ускорят азотемията при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Когато Rasitrio се прилага при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумните електролити, включително на калия, креатинина и пикочната киселина. Няма налични данни за пациенти с хипертензия и тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ или $1,70 \text{ mg/dl}$ при жени и $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ или $2,00 \text{ mg/dl}$ при мъже и/или определена скорост на гломерулна филтрация (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), анамнеза за диализа, нефротичен синдром или реноваскуларна хипертония. Поради съдържанието на хидрохлоротиазид, Rasitrio е противопоказан при пациенти с хипертония и тежко бъбречно увреждане (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) или анурия (вж. точки 4.2. и 4.3). Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата (РААС) система е необходимо повишено внимание, при прилагане на Rasitrio, при наличието на предразполагащи развитие на бъбречна недостатъчност състояния, като хиповолемия (напр. поради кръвозагуба, тежка или продължителна диария, продължително повръщане и др.), сърдечно заболяване, чернодробно заболяване, захарен диабет или бъбречно заболяване. Едновременното приложение на алискирен с ACE инхибитори или АРБ е противопоказно при пациенти с бъбречно увреждане (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). По време на пост-маркетинговия опит се съобщава за случаи на остра бъбречна недостатъчност, обратима при преустановяване на лечението, при рискови пациенти, получаващи алискирен. В случай на някакви признаци на бъбречна недостатъчност, алискирен трябва веднага да бъде прекратен.

Липсва опит с приложението на Rasitrio при пациенти, при които наскоро е била извършена бъбречна трансплантация, затова се налага повишено внимание при такива пациенти.

Чернодробно увреждане

Rasitrio е противопоказан при пациенти с хипертония и тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2). Необходимо е повишено внимание при прилагане на Rasitrio при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане или с прогресиращо чернодробно заболяване (вж. точки 4.2 и 5.2).

Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране.

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Подобно на другите вазодилататори, при пациентите страдащи от аортна или митрална стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия е показано специално повишено внимание, при приложение на амлодипин.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да нарушат глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочната киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на пероралното хипогликемично средство по време на лечението с Rasitrio. Едновременното приложение на Rasitrio с АРБ или АСЕ инхибиторие противопоказно при пациенти със захарен диабет (вж. точка 4.3).

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид Rasitrio е противопоказан при симптоматична хиперурикемия (вж. точка 4.3). Хидрохлоротиазид може да повиши серумните нива на пикочната киселина, поради намаления клирънс на пикочната киселина и може да причини или да обостри хиперурикемията, както и да ускори появата на подагра при предразположени пациенти.

Тиазидите намаляват екскрецията на калций с урината и могат да предизвикат преходно и леко покачване на серумния калций при липсата на известни нарушения в калциевия метаболизъм. Rasitrio е противопоказан при пациенти с хиперкалциемия и трябва да се прилага само след коригиране на предшестваща хиперкалциемия. Приемът на Rasitrio трябва да бъде прекратен при развитие на хиперкалциемия по време на лечението. Серумните нива на калция трябва периодично да се проследяват по време на лечението с тиазиди. Подчертаната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания на функцията на паратиреоидните жлези.

Стеноза на бъбречната артерия

Няма налични контролирани клинични данни за употребата на Rasitrio при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерия на единствен бъбрек. Все пак, както и при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, е налице повишен риск от бъбречна недостатъчност, включително остра бъбречна недостатъчност, при лечение на пациенти със стеноза на бъбречната артерия с алискирен. Затова при такива пациенти се налага повишено внимание. При възникване на бъбречна недостатъчност, лечението трябва да бъде прекратено.

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 (РААС), 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 лекарствени продукти, 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 АСЕ 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 Rasitrio, 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.

Фоточувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението с Rasitrio възникне реакция на фоточувствителност, се препоръчва спиране на лечението. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, се препоръчва защита на областите, изложени на слънце или изкуствена UVA светлина.

Остра закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазидът е сулфонамид и е свързан с реакция на идиосинкразия, водеща до остра транзиторна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно намаляване на зрителната острота или болка в очите и обичайно възникват в рамките на часове до седмици след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до перманентна загуба на зрението. Първоначалното лечение е да се прекрати приема на хидрохлоротиазид, колкото се може по-бързо. Ако не се постигне контрол върху вътреочното налягане трябва да се имат предвид своевременно медицинско или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Информация за взаимодействията на Rasitrio

Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с хипертония не показва клинично значими промени в стационарната експозиция (AUC) и C_{max} на алискирен, амлодипин или хидрохлоротиазид, спрямо съответните двойни комбинации.

Лекарствени продукти, повлияващи нивото на серумния калий: Калий-губещият ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на алискирен. Все пак, ефектът на хидрохлоротиазид върху серумния калий се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти, свързани със загубата на калий и хипокалиемия (напр. други калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, адренотропни хормони (АСТН), амфотерицин, карбенолоксон, пеницилин G, производни на салициловата киселина). Обратно, 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. Комбинирането на алискирен с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарствени продукти, които се влияят от промени в нивата на серумния калий: Препоръчва се периодично мониториране на нивата на серумния калий, при приложение на Rasitrio едновременно с лекарствени продукти, които се влияят от промени в нивата на серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди, антиаритмици).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включващи селективни циклооксигеназа-2 инхибитори (COX-2 инхибитори), ацетилсалицилова киселина и неселективни НСПВС: Като и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, НСПВС могат да понижат антихипертензивния ефект на алискирен. НСПВС могат също така да отслабят диуретичната и антихипертензивната активност на хидрохлоротиазид.

При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст) прилагането на алискирен и хидрохлоротиазид 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 Rasitrio с НСПВС е необходимо повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст.

Информация за взаимодействията на алискирен

Противопоказан (вж. точка 4.3)

- Двойна блокада на РААС

Приложението на алискирен в комбинация с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказано при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

- Мощни инхибитори на Р-гликопротеин (Р-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 Р-gp е противопоказана (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва (вж. точка 4.2)

- Сок от грейпфрут

Прилагането на сок от грейпфрут с алискирен води до понижаване на AUC и $C_{\max}$ на алискирен. Едновременното прилагане 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. Това понижение вероятно се дължи на инхибиране от сока от грейпфрут на усвояването на алискирен, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид, в гастроинтестиналния тракт. Следователно, поради опасността от неуспех на лечението, Rasitrio не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение

- Взаимодействия с Р-gp

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

- *Умерени инхибитори на P-гликопротеин (P-gp)*

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-gp (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. Комбинирането на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

- *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.

Поради 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 при коригиране на терапията 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).

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 повишават 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 (ОАТР)*

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 ОАТР и алискирен, при едновременно приложение (вж. “Взаимодействие със сок от грейпфрут”).

Информация относно взаимодействията на амлодипин

Повлияване на амлодипин от други лекарствени продукти

Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение

- *CYP3A4 инхибитори*

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 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.

- *CYP3A4 индуктори*

Няма налични данни относно ефекта на CYP3A4 индукторите върху амлодипин.

Едновременната употреба на CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, *Hypericum perforatum*) може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва внимателно едновременно с CYP3A4 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 фибриляция 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.

Информация за взаимодействия на хидрохлоротиазид

При едновременно прилагане следните лекарствени продукти биха могли да взаимодействат с тиазидните диуретици:

Не се препоръчват

- *Литий*

Тиазидите намаляват бъбречния клирънс на лития, следователно рискът от литиева токсичност се повишава при прилагане на хидрохлоротиазид. Не се препоръчва едновременното прилагане на литий и хидрохлоротиазид. Ако комбинацията се оказва крайно необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития по време на едновременната употреба.

Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение

- *Алкохол, барбитурати или наркотици*

Едновременното прилагане на тиазидните диуретици с вещества, които също имат понижаваш кървното налягане ефект (напр. чрез намаляване на активността на централната нервна система или директна вазодилатация) може да потенцира появата на ортостатична хипотония.

- *Амантадин*

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

- *Антидиабетни вещества (напр. инсулин и перорални антидиабетни средства)*

Тиазидите могат да нарушат глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозите на антидиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4). Метформин трябва да се приема с повишено внимание поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

- *Антихолинергични средства и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет*

Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден), вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха. Обратно, очаква се прокинетиците вещества като цизарпид да могат да намалят бионаличността на тиазидните диуретици.

- *Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра*

Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробеницид или сулфинпиразон. Едновременното прилагане с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

- *Лекарствени продукти, които могат да индуцират torsades de pointes*

Поради риска от хипокалиемия хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание с продукти, които могат да индуцират *torsades de pointes*, по-специално антиаритмици Клас Ia и Клас III, както и някои антипсихотици.

- *Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на натрия*

Хипонатриемичният ефект на диуретиците може да се усили при съвместно приложение с определени лекарствени продукти като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични средства и др. Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение на тези лекарствени продукти.

- *Бета блокери и diazoxid*

Едновременното приложение на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, и бета-блокери може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат хипергликемичния ефект на diazoxid.

- *Йонообменни смоли*

Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се намалява от холестирамин или холестипол. Това може да доведе до субтерапевтични ефекти на тиазидните диуретици. Прилагането на хидрохлоротиазид и на йонообменните смоли поотделно, така че хидрохлоротиазид да се прилага поне 4 часа преди или 4-6 часа след приложението на йонообменната смола, би намалило взаимодействието.

- *Витамин D и калциеви соли*

Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачването на серумния калций. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да доведе до хиперкалциемия при пациенти предразположени към хиперкалциемия (напр. при хиперпаратиреоидизъм, злокачествени заболявания или витамин D-медиран състояние) чрез повишаване на тубулната калциева реабсорбция.

- *Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти*

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на скелетно-мускулните релаксанти, като производните на курапе.

- *Цитотоксични средства*

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните средства (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

- *Дигоксин или други дигиталисови гликозиди*

Тиазид-индуцираната хипокалиемия или хипомагнезиемия създават условия за появата на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии (вж. точка 4.4).

- *Метилдопа*

Има отделни съобщения за случаи на хемолитична анемия, възникнала при едновременно прилагане на метилдопа и хидрохлоротиазид.

- *Йодни контрастни вещества*

В случай на диуретик-индуцирана дехидратация има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодните продукти. Пациентите трябва да се рехидратират преди прилагането на йодни контрастни вещества.

- *Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)*

Хидрохлоротиазид може да намали отговора към пресорни амини като норадреналин. Клиничната значимост на този ефект е неопределена и не е достатъчна за прекратяване на тяхната употреба.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Медицинските специалисти, предписващи Rasitrio, 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 Rasitrio 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 ренин-ангиотензин-алдостероновата система са свързани със сериозни фетални малформации и неонатална смърт. Като всяко лекарство, което директно взаимодейства с ренин-ангиотензин-алдостероновата система, 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.

Има ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при отоци по време на бременност, при гестационна хипертония или при прееклампсия поради риска от намаляване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без да има ползи по отношение на курса на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни, с изключение на редки случаи, в които не може да бъде приложено друго лечение.

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

При установяване на бременност по време на лечението, приемът на Rasitrio 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.

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Във високи дози тиазидите предизвикват интензивна диуреза и могат да потиснат образуването на кърмата.

Rasitrio не се препоръчва по време на кърмене. Ако Rasitrio се прилага по време на кърмене, дозите трябва да бъдат колкото се може по-ниски.

Фертилитет

Липсват клинични данни относно фертилитета при употребата на Rasitrio.

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 и на хидрохлоротиазид в дози до 4 mg/kg/ден (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак при шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че по време на приема на Rasitrio 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, сънливост, главоболие, умора или гадене, е възможно способността им за реагиране да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Комбинация алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

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

Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при Rasitrio са хипотония и замаяност. Нежеланите реакции съобщени по-рано при някоя от съставките на Rasitrio (алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид) и изброени в съответния параграф на съответния компонент, могат да възникнат и при Rasitrio.

Таблично представяне на нежеланите реакции:

Нежеланите реакции за алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид са изброени в зависимост от тяхната 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.

Информация за Rasitrio

Нарушения на нервната система	
Чести	Замаяност
Съдови нарушения	
Чести	Хипотония
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Периферни отоци

Периферните отоци са позната, дозозависима нежелана реакция на амлодипин, за която се съобщава също така и при постмаркетинговия опит с алискирен. Честотата на периферните отоци при Rasitrio в краткосрочно двойно активно контролирано проучване е била 7,1%, спрямо 8,0% за алискирен/амлодипин, 4,1% за амлодипин/хидрохлоротиазид и 2,0% за алискирен/хидрохлоротиазид.

Честотата на всички нежелани събития, потенциално свързани с хипотония, в краткосрочно активно контролирано проучване е била 4,9% при Rasitrio, спрямо 3,7% при двойните комбинации. При пациентите на възраст ≥ 65 години, честотата е била 10,2% при Rasitrio, спрямо 5,4% при двойните комбинации.

Допълнителна информация за отделните съставки

Други нежелани реакции, наблюдавани при някоя от отделните съставки могат да възникнат и при Rasitrio, въпреки че не са наблюдавани по време на клиничните изпитвания.

Алискирен

Сериозните нежелани реакции включват анафилактична реакция и ангиоедем, които са съобщени по време на постмаркетинговия период и могат да възникнат рядко (по-малко от 1 случай на 1 000 пациенти). Най-честата нежелана реакция е диария.

Таблично представяне на нежеланите реакции:

Известните при прилагане на алискирен нежелани реакции са представени в таблицата по-долу, като е използвана същата конвенция, както при описването им във фиксираната комбинация.

Нарушения на имунната система	
Редки	Анафилактична реакция, реакции на свръхчувствителност
Сърдечни нарушения	
Чести	Замаяност
Нечести	Сърцебиене, периферни отоци
Съдови нарушения	
Нечести	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Диария
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Чернодробно нарушение*, жълтеница, хепатит, чернодробна недостатъчност**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН), реакции на устната лигавица, обрив, сърбеж, уртикария
Редки	Ангиедем, еритем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Остра бъбречна недостатъчност, бързо увреждане
Изследвания	
Чести	Хиперкалиемия
Нечести	Повишаване на чернодробните ензими
Редки	Намаляване на хемоглобина, намаляване на хематокрита, повишаване на серумния креатинин

*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.

Описание на избрани нежелани реакции:

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

В хода на контролирани 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 има съобщения за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика). При част от пациентите 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 (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 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. Едновременното приложение на алискирен с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация: Въз основа на ограниченото количество данни за безопасност, получени в хода на фармакокинетично проучване на алискирен, прилаган за лечение при при 39 деца с хипертония на възраст от 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

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки	Левкопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
Много редки	Алергични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки	Хипергликемия
Психични нарушения	
Нечести	Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия
Редки	Обърканост

Нарушения на нервната система	
Чести	Сънливост, главоболие (особено при започване на лечението)
Нечести	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, параестезия
Много редки	Хипертония, периферна невропатия
Нарушения на очите	
Нечести	Зрителни нарушения (включително диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	
Чести	Палпитации
Много редки	Миокарден инфаркт, аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно трептене)
Съдови нарушения	
Чести	Зачервяване
Много редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Диспнея, ринит
Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Болка в корема, гадене
Нечести	Повръщане, диспепсия, промяна в ритъма на дефекация (включително диария и запек), сухота в устата
Много редки	Панкреатит, гастрит, гингивална хиперплазия
Хепатобилиарни нарушения	
Много редки	Хепатит, жълтеница, повишаване на чернодробните ензими (предимно свързани с холестаза)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, сърбеж, обрив, екзем
Много редки	Ангиоедем, еричема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, едем на Quincke, фоточувствителност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Оток на глезените
Нечести	Артралгия, миалгия, мускулни крампи, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Микционни нарушения, никтурия, повишена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	Импотентност, гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Оток, умора
Нечести	Гръдна болка, астения, болка, неразположение
Изследвания	
Нечести	Повишение на телното, понижение на телното

Съобщавани са отделни случаи на екстрапирамиден синдром.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е широко изписван в продължение на много години, често в по-високи дози от съдържащите се в Rasitrio. Следващите нежелани реакции са съобщени при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, прилагани самостоятелно, включително хидрохлоротиазид:

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Тромбоцитопения, понякога с пурпура
Много редки	Агранулоцитоза, потискане на костния мозък, хемолитична анемия, левкопения
С неизвестна честота	Апластична анемия
Нарушения на имунната система	
Много редки	Свърхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Хипокалиемия
Чести	Хиперурикемия, хипомагнезиемия, хипонатриемия
Редки	Хиперкалциемия, хипергликемия, влошаване на диабета
Много редки	Хипохлоремична алкалоза
Психични нарушения	
Редки	Депресия, нарушения на съня
Нарушения на нервната система	
Редки	Замаяност, главоболие, парестезии
Нарушения на очите	
Редки	Зрително увреждане
С неизвестна честота	Остра закритоъгълна глаукома
Сърдечни нарушения	
Редки	Сърдечни аритмии
Съдови нарушения	
Чести	Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки	Респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Понижен апетит, леко гадене и повръщане
Редки	Стомашен дискомфорт, запек, диария
Много редки	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Редки	Интрахепатална холестаза, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Уртикария и други видове обрив
Редки	Реакции на фоточувствителност
Много редки	Реакции, наподобяващи кожен лупус еритематодес, реактивиране на кожен лупус еритематодес, некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза
С неизвестна честота	Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	Бъбречна дисфункция, остра бъбречна недостатъчност

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести	Импотентност
-------	--------------

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота	Астения, пирексия
----------------------	-------------------

Изследвания

Много чести	Повишаване на холестерола и триглицеридите
Редки	Глюкозурия

4.9 Предозиране

Симптоми

Най-вероятната проява на предозиране с Rasitrio би била хипотония, свързана с комбинирания антихипертензивен ефект на алискирен, амлодипин и хидрохлортиазид.

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.

Предозирането с хидрохлортиазид е свързано със загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация в резултат на ексцесивната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да предизвика мускулни спазми и/или изразена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени средства.

Лечение

При поява на симптоматична хипотония по време на лечението с Rasitrio 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 C09XA54

Rasitrio обединява три антихипертензивни активни вещества, с допълващ се механизъм за контролиране на кръвното налягане, при пациенти с есенциална хипертония: алискирен принадлежи към класа на директните ренинови инхибитори, амлодипин - към класа на калциевите антагонисти, а хидрохлоротиазид - към класа на тиазидните диуретици. При комбинирането им, сборният ефект от потискането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, медираната от калциевите канали вазодилатация и екскрецията на натриев хлорид води до понижаване на артериалното налягане в по-голяма степен, отколкото при съответните двойни комбинации.

Комбинацията алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

Прилагането на Rasitrio веднъж дневно, при пациенти с хипертония, води до клинично значимо понижение както на систолното, така и на диастолното кръвно налягане, което продължава през целия 24-часов дозов интервал. Наблюдавано е по-силно понижение на кръвното налягане при прилагане на Rasitrio, спрямо всяка една от двойните комбинации на всеки час, включително ранните сутрешни часове, при 24-часово амбулаторно проследяване на кръвното налягане.

Rasitrio е проучен в двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано проучване при 1 181 пациенти, от които 773 са били класифицирани като такива с умерена хипертония (срCAN 160-180 mmHg), а 408 - като такива с тежка хипертония (срCAN >180 mmHg), в началото на проучването. Голям брой от пациентите са били със затлъстяване (49%) и около 14% от цялата популация са имали диабет. През първите 4 седмици от двойно-сляпото лечение, пациентите са приемали тройна комбинация алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) или двойни комбинации с алискирен/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), алискирен/амлодипин 150/5 mg (N=282) и амлодипин/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Пациентите бързо са титрирани до по-висока доза след 4 седмици, за нови 4 седмици на двойно-сляпо лечение с алискирен/амлодипин/HCTZ 300/10/25 mg, алискирен/HCTZ 300/25 mg, алискирен/амлодипин 300/10 mg и амлодипин/HCTZ 10/25 mg.

При това проучване, Rasitrio, в доза от 300/10/25 mg е довел до статистически значимо средно понижаване на кръвното налягане (сistolно/диастолно), спрямо изходното от 37,9/20,6 mmHg, спрямо 31,4/18,0 mmHg при комбинацията алискирен/амлодипин (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg при алискирен/хидрохлоротиазид (300/25 mg) и 30,8/17,0 mmHg при амлодипин/хидрохлоротиазид (10/25 mg), при пациенти с умерена до тежка хипертония. При пациенти с тежка хипертония (САН ≥ 180 mmHg), понижението на кръвното налягане, спрямо изходното при Rasitrio и двойните комбинации е било съответно 49,5/22,5 mmHg, спрямо 38,1/17,6 mmHg при комбинацията алискирен/амлодипин (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg при алискирен/хидрохлоротиазид (300/25 mg) и 39,9/17,8 mmHg при амлодипин/хидрохлоротиазид (10/25 mg). В подгрупа от 588 пациенти, в която пациентите на възраст >65 години са били слабо представени, а тези на възраст >75 години са били много слабо представени, комбинацията алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид (300/10/25 mg) води до понижение на средното систолно/диастолно кръвно, спрямо изходното от 39,7/21,1 mmHg, спрямо 31,3/18,74 mmHg при комбинацията алискирен/амлодипин (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg при комбинацията алискирен/хидрохлоротиазид (300/25 mg) и 29,2/16,4 mmHg при комбинацията амлодипин/хидрохлоротиазид (10/25 mg) (подгрупата включва пациенти без големи отклонения, определени като разлики в измереното систолично кръвно налягане, (САН) ≥ 10 mmHg в изходната или в крайната точка на проучването). Ефектът на Rasitrio е наблюдаван най-рано една седмица след започване на лечението. Ефектът на понижението на кръвното налягане при пациенти с умерена до тежка хипертония е бил независим от възрастта, пола, расата, индекса на телесна маса и свързаните с наднорменото тегло нарушения (метаболически синдром и диабет).

Rasitrio е бил свързан със значимо понижение на плазмената ренинова активност (ПРА) (-34%), спрямо изходните стойности, докато лечението с комбинацията амлодипин с хидрохлоротиазид е довело до повишаване на ПРА (+170%). Към момента клиничното значение на различните ефекти върху ПРА не е установено.

При 28 до 54 седмично отворено проучване за безопасност, ефикасността е измерена като вторична крайна точка и Rasitrio в доза от 300/10/25 mg е довел до понижението средно понижението на кръвното налягане (сistolно/диастолно) от 37,3/21,8 mmHg, в рамките на проведеното 28 до 54 седмично лечение. Ефикасността на Rasitrio се е запазила в рамките на една година лечение, без данни за загуба на ефект.

В рандомизирано, двойно-сляпо, активно-контролирано 36-седмично проучване при пациенти в старческа възраст, при които не е постигнат контрол на кръвното налягане с алискирен/HCTZ 300/25 mg (САН ≥ 140 mmHg), е наблюдавано в последствие клинично значимо понижението на АН в края на 36-та седмица при пациентите, приемащи Rasitrio в доза от 300/10/25 mg (от понижението на ссСАН/ссДАН с 15,0/8,6 mmHg на 22-ра седмица, до понижението с 30,8/14,1 mmHg на 36-та седмица).

Rasitrio е прилаган при над 1 155 пациенти, във вече приключили клинични изпитвания, включително 182 пациенти, за една година и повече. Лечението с Rasitrio се понася добре при дози до 300 mg/10 mg/25 mg, с обща честота на нежелани събития, подобна на тази при съответните двойни комбинации, с изключение на симптоматична хипотония. Честотата на всички нежелани събития, потенциално свързани с хипотония, в краткосрочно активно контролирано проучване е била 4,9% при Rasitrio, спрямо 3,7% при двойните комбинации. При пациентите на възраст ≥ 65 години, честотата е била 10,2% при Rasitrio, спрямо 5,4% при двойните комбинации.

Честотата на нежеланите събития не показва никаква връзка с пола, възрастта (с изключение на симптоматичната хипотония), индекса на телесна маса, расата или етноса. Нежеланите реакции като цяло са били леки и с преходен характер. Има много ограничени данни за безопасността при пациенти на възраст >75 години или при пациенти със значителна сърдечно-съдова коморбидност. Прекъсване на терапията поради поява на нежелана реакция е наблюдавано при 3,6% от пациентите, лекувани с Rasitrio, спрямо 2,4% при алискирен/амлодипин, 0,7% при алискирен/хидрохлоротиазид и 2,7% при амлодипин/хидрохлоротиазид.

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, калциевият антагонист амлодипин 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 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 понижение 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 гериатрични пациенти с хипертония, на възраст 65 години или повече и гериатрични пациенти на възраст 75 години или повече (30%), 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, включващо 820 пациенти с исхемична левокамерна дисфункция, не са наблюдавани промени в камерното ремоделиране, оценено чрез левокамерния краен систолен обем в групата на алискирен спрямо плацебо при добавянето им към основната терапия.

Комбинираната честота на сърдечно-съдова смъртност, хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност, повторен коронарен инцидент, инсулт и ресусцитация при внезапна сърдечна смърт е подобна в групата на алискирен и в тази на плацебо. Независимо от това, при пациентите, приемащи алискирен е наблюдавана в статистически значимо по-голяма степен хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция при сравнение с групата на плацебо.

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 $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 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 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 блокатор. Проучването е прекратено преждевременно, тъй като при участниците не са наблюдавани ползи от прилагането на алискирен. Резултатите от проучването показват коефициент на риск за първична крайна точка от 1,11, в полза на плацебо (95% Доверителен интервал: 1,00, 1,23, 2-странен $p=0,05$). Освен това, е наблюдавана повишена честота на нежелани събития при алискирен, спрямо плацебо (37,9% спрямо 30,2%). По-специално е наблюдавана повишена честота на бъбречна дисфункция (14,0% спрямо 12,1%), на хиперкалиемия (38,9% спрямо 28,8%), на събития свързани с хипотония (19,7% спрямо 16,2%) и на инсулт (3,4% спрямо 2,6%) като крайни точки. Повишената честота на инсулт е по-силно изразена при пациентите с бъбречна недостатъчност.

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 (вж. точка 4.4).

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 Rasitrio 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] $p=0,20$.

Хидрохлоротиазид

Мястото на действие на тиазидните диуретици е главно в дисталните извити каналчета на бъбреците. Доказано е, че в бъбречната кора съществува рецептор с висок афинитет, който представлява основното място на свързване за действието на тиазидните диуретици и инхибирането на транспорта на NaCl в дисталните извити каналчета. Начинът на действие на тиазидните диуретици е чрез инхибиране на Na+Cl- симпортера, чрез конкуриране за Cl- мястото, като по този начин повлиява механизмите за реабсорбция на електролити: директно чрез покачване на екскрецията на натрий и хлор в приблизително еднаква степен, и индиректно чрез това диуретично действие, понижавайки плазмения обем с последващо повишаване на плазмената ренинова активност, секрецията на алдостерон и загуба на калий с урината, и понижаване на серумния калий.

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Комбинацията алискирен/амлодипин/ хидрохлоротиазид

След перорален прием на таблетка с фиксирана комбинация от алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, са достигнати пикови концентрации за алискирен до 1-2 часа, за амлодипин до 8 часа и за хидрохлоротиазид до 2-3 часа. Скоростта и степента на абсорбция на алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, след прилагане на таблетка с фиксираната комбинация, са подобни на тези, при прилагане като отделни форми на дозиране.

Резултатите от проучване за ефекта на храната, чрез приложение на стандартно хранене с високо съдържание на мазнини и таблетка с фиксирана комбинация от 300/10/25 mg, показват че храната намалява скоростта и степента на абсорбция на алискирен в таблетката с фиксирана комбинация, в степен подобна на тази при прилагане на алискирен като монотерапия. Храната не оказва влияние върху фармакокинетиката на амлодипин и хидрохлоротиазид в таблетката с фиксирана комбинация.

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-tau} 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.

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 (78%). 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 6-17 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. Наличните данни не предполагат възрастта, телесното тегло или пола да оказват някакво значимо влияние върху системната експозиция на алискирен (вж. точка 4.2).

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.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза (T_{max} около 2 часа).

Ефектът на храната върху абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако има такъв, има малка клинична значимост. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорално приложение е 70%.

Разпределение

Привидният обем на разпределение е 4-8 l/kg. Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70%), основно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид също така кумулира в еритроцитите приблизително 3 пъти повече отколкото в плазмата.

Биотрансформация и елиминиране

Хидрохлоротиазид се елиминира предимно като непроменено вещество. Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с време на полуживот средно 6 до 15 часа в крайната фаза на елиминиране. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно прилагане, а кумулирането е минимално при приложение веднъж дневно. Над 95% от абсорбираната доза се екскретират като непроменено вещество в урината. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули.

Линейност

Увеличаването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон.

Специални популации

Rasitrio е ефективно, антихипертензивно лечение за приложение веднъж дневно при възрастни пациенти, независимо от пола, възрастта, индекса на телесна маса и етноса.

Бъбречно увреждане

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид Rasitrio е противопоказан при пациенти с анурия или тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точка 4.3). Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

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) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Едновременното приложение на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори при пациенти с бъбречно увреждане (GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) е противопоказно (вж. точка 4.3).

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 амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречната функция.

Както може да се очаква за вещество, чийто клирънс се осъществява почти изцяло чрез бъбреците, бъбречната функция има изразен ефект върху кинетиката на хидрохлоротиазид. При наличие на бъбречно увреждане средните пикови плазмени нива и AUC на хидрохлоротиазид са повишени, а скоростта на екскреция в урината е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава трикратно увеличение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациентите с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно увеличение на AUC.

Чернодробно увреждане

Rasitrio е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

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

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 увеличение на AUC с приблизително 40-60%. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане.

Гериатрични пациенти

Няма налични данни за системната експозиция след прилагане на Rasitrio при гериатрични пациенти. При самостоятелно приложение при гериатрични пациенти (>65 години) AUC на алискирен е 50% по-висока от тази при млади индивиди. Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е подобно при пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти. Клирънсът на амлодипин е с тенденция за намаляване, което води до увеличение на AUC и елиминационния полу-живот при гериатричните пациенти. За това се препоръчва повишено внимание, при прилагане на Rasitrio при пациенти на възраст 65 години и повече и изключително повишено внимание при пациенти на възраст 75 години или повече (вж. точки 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1).

Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци. Няма специфични данни относно ефектите на хидрохлоротиазид при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация (на възраст под 18 години)

Фармакокинетиката на Rasitrio не е проучена. 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 перорален клирънс (CL/F) е съответно 22,5 и 27,4 l/час при момчетата и съответно 16,4 и 21,3 l/час при момичетата. Наблюдава се голяма вариабилност в експозицията. Данните при деца на възраст под 6 години са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Алискирен/хидрохлоротиазид и алискирен/амлодипин

Не са провеждани самостоятелни клинични проучвания за токсикологията на Rasitrio, тъй като са били проведени проучвания с отделните му съставки.

Профилът на токсичност на комбинациите алискирен/хидрохлоротиазид и алискирен/амлодипин е добре проучен при предклиничните проучвания. И двете комбинации са като цяло с добра поносимост при плъхове. Находките при 2- и 13-седмичните проучвания за перорална токсичност са били подобни на тези при отделните съставки.

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, уставновени в хода на проучване при здрави доброволци, се приемат за подходящи при 9-11 пъти нивата, въз основа на концентрациите във фекаса 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.

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

Хидрохлоротиазид

Проведените предклинични оценки в подкрепа на приложението на хидрохлоротиазид при хора включват *in vitro* изпитвания за генотоксичност и проучвания за репродуктивна токсичност и карциногенност при гризачи. Налице са множество клинични данни за хидрохлоротиазид и те са отразени в съответните точки.

Хидрохлоротиазид няма нежелателни ефекти върху фертилитета на двата пола при мишки и плъхове по време на проучвания, при които двата вида са били експонирани, чрез диетата, съответно на дози до 100 и 6 mg/kg./ден, преди чифтосването и по време на бременността. Тези дози на хидрохлоротиазид при мишки и плъхове, съответно превишават с 19 и 1,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора, според mg/m². (Изчислението предполага перорална доза от 10 mg/ден при 60-kg пациент.)

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

Червен железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu календарни блистери:
2 години

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu блистери:
2 години

PA/Alu/PVC – Alu календарни 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

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu блистери:

Единична опаковка, съдържаща 30, 90 таблетки

Еднодозова опаковка (перфориран еднодозов блистер) съдържащ 56x1 таблетка

Съставна 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

Съставна опаковка, съдържаща 98 таблетки (2 опаковки по 49).

Не всички видове опаковки 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/049-060

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

Дата на първо разрешаване: 22 ноември 2011

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е представена 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)

ПУР 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 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 минимизиране на риска).

Ако подаването на актуализиран периодичен доклад за безопасност и актуализиран ПУР съвпадне, те може да се подадат едновременно.

• Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
ПРУ трябва да представи крайния доклад от проучването ALTITUDE, включително 1-годишното продължение за оценка на безопасността, включващ резултатите от активната фаза на лечение, свързани с двете различни крайни дати.	31 октомври 2013 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА/КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДНОДОЗОВА ОПАКОВКА (перфориран еднодозов блистер)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат), 5 mg амлодипин (като безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

14 таблетки
28 таблетки
30 таблетки
56 таблетки
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

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/001	14 таблетки (PVC/PCTFE blisters)
EU/1/11/730/009	14 таблетки (PA/Alu/PVC blisters)
EU/1/11/730/002	28 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/010	28 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/730/003	30 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/004	56 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/011	56 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/730/007	56 таблетки (PVC/PCTFE единични-еднодозови блистери)
EU/1/11/730/005	90 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/006	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**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 98 (2 опаковки от 49 филмирани таблетки) – БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат), 5 mg амлодипин (като безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

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 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

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/012

98 таблетки (2x49, PA/Alu/PVC блистери

EU/1/11/730/008

98 таблетки (2x49x1, PVC/PC/PEF единични-еднодозови 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**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 98 (2 опаковки от 49 филмирани таблетки) – C BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат), 5 mg амлодипин (като безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка, съдържаща 98 (2 опаковки по 49) таблетки.
Групова опаковка, съдържаща 98 (2 опаковки по 49) таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА 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

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

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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/012	98 таблетки (2x49, PA/Alu/PVC блистери
EU/1/11/730/008	98 таблетки (2x49x1, PVC/PCTFE единични еднодозови 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

Rasitrio 150 mg/5 mg и 2,5 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (PVC/PCTFE OR PA/Alu/PVC)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (КАЛЕНДАРНИ) (PVC/PCTFE OR PA/Alu/PVC)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА/КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДНОДОЗОВА ОПАКОВКА (перфориран еднодозов блистер)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат), 5 mg амлодипин (като безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

14 таблетки
28 таблетки
30 таблетки
56 таблетки
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

Да не 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/013	14 таблетки (PVC/PCTFE blisters)
EU/1/11/730/021	14 таблетки (PA/Alu/PVC blisters)
EU/1/11/730/014	28 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/022	28 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/730/015	30 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/016	56 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/023	56 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/730/019	56 таблетки (PVC/PCTFE единични-еднодозови блистери)
EU/1/11/730/017	90 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/018	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**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 98 (2 опаковки от 49 филмирани таблетки) – БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат), 5 mg амлодипин (като безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

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 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

Да не 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/024

98 таблетки (2x49, PA/Alu/PVC блистери

EU/1/11/730/020

98 таблетки (2x49x1, PVC/PC/PEF единични-еднодозови 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**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 98 (2 опаковки от 49 филмирани таблетки) – C BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат), 5 mg амлодипин (като безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка, съдържаща 98 (2 опаковки по 49) таблетки.
Групова опаковка, съдържаща 98 (2 опаковки по 49) таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА 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

Да не 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/024	98 таблетки (2x49, PA/Alu/PVC блистери
EU/1/11/730/020	98 таблетки (2x49x1, PVC/PCTFE единични еднодозови 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

Rasitrio 300 mg/5 mg и 2,5 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (PVC/PCTFE OR PA/Alu/PVC)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (КАЛЕНДАРНИ) (PVC/PCTFE OR PA/Alu/PVC)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА/КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДНОДОЗОВА ОПАКОВКА (перфориран еднодозов блистер)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат), 5 mg амлодипин (като безилат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

14 таблетки
28 таблетки
30 таблетки
56 таблетки
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

Да не 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/025	14 таблетки (PVC/PCTFE blisters)
EU/1/11/730/033	14 таблетки (PA/Alu/PVC blisters)
EU/1/11/730/026	28 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/034	28 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/730/027	30 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/028	56 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/035	56 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/730/031	56 таблетки (PVC/PCTFE единични-еднодозови блистери)
EU/1/11/730/029	90 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/030	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**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 98 (2 опаковки от 49 филмирани таблетки) – БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат), 5 mg амлодипин (като безилат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

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 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

Да не 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/036

98 таблетки (2x49, PA/Alu/PVC блистери

EU/1/11/730/032

98 таблетки (2x49x1, PVC/PC/PEF единични-еднодозови 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**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 98 (2 опаковки от 49 филмирани таблетки) – С BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат), 5 mg амлодипин (като безилат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка, съдържаща 98 (2 опаковки по 49) таблетки.
Групова опаковка, съдържаща 98 (2 опаковки по 49) таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА 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

Да не 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/036	98 таблетки (2x49, PA/Alu/PVC блистери
EU/1/11/730/032	98 таблетки (2x49x1, PVC/PCTFE единични еднодозови 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

Rasitrio 300 mg/5 mg/5 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ (PVC/PCTFE OR PA/Alu/PVC)
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (КАЛЕНДАРНИ) (PVC/PCTFE OR PA/Alu/PVC)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА/КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДНОДОЗОВА ОПАКОВКА (перфориран еднодозов блистер)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg филмирани таблетк
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат), 10 mg амлодипин (като безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

14 таблетки
28 таблетки
30 таблетки
56 таблетки
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

Да не 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/037	14 таблетки (PVC/PCTFE blisters)
EU/1/11/730/045	14 таблетки (PA/Alu/PVC blisters)
EU/1/11/730/038	28 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/046	28 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/730/039	30 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/040	56 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/047	56 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/730/043	56 таблетки (PVC/PCTFE единични-еднодозови блистери)
EU/1/11/730/041	90 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/042	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**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 98 (2 опаковки от 49 филмирани таблетки) – БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg филмирани таблетк
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат), 10 mg амлодипин (като безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

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 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

Да не 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/048

98 таблетки (2x49, PA/Alu/PVC блистери

EU/1/11/730/044

98 таблетки (2x49x1, PVC/PC/PEF единични-еднодозови 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**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 98 (2 опаковки от 49 филмирани таблетки) – C BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg филмирани таблетк
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат), 10 mg амлодипин (като безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка, съдържаща 98 (2 опаковки по 49) таблетки.
Групова опаковка, съдържаща 98 (2 опаковки по 49) таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА 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

Да не 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/048	98 таблетки (2x49, PA/Alu/PVC блистери
EU/1/11/730/044	98 таблетки (2x49x1, PVC/PCTFE единични еднодозови 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

Rasitrio 300 mg/10 mg 12,5 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (PVC/PCTFE OR PA/Alu/PVC)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (КАЛЕНДАРНИ) (PVC/PCTFE OR PA/Alu/PVC)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА/КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДНОДОЗОВА ОПАКОВКА (перфориран еднодозов блистер)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат), 10 mg амлодипин (като безилат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

14 таблетки
28 таблетки
30 таблетки
56 таблетки
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

Да не 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/049	14 таблетки (PVC/PCTFE blisters)
EU/1/11/730/057	14 таблетки (PA/Alu/PVC blisters)
EU/1/11/730/050	28 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/058	28 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/730/051	30 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/052	56 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/059	56 таблетки (PA/Alu/PVC блистери)
EU/1/11/730/055	56 таблетки (PVC/PCTFE единични-еднодозови блистери)
EU/1/11/730/053	90 таблетки (PVC/PCTFE блистери)
EU/1/11/730/054	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**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 98 (2 опаковки от 49 филмирани таблетки) – БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат), 10 mg амлодипин (като безилат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

Част от груповата опаковка, включваща 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.

Част от груповата опаковка, включваща 2 опаковки, всяка съдържаща 49x1 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

Да не 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/060

98 таблетки (2x49, PA/Alu/PVC блистери

EU/1/11/730/056

98 таблетки (2x49x1, PVC/PC/PEF единични-еднодозови 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**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 98 (2 опаковки от 49 филмирани таблетки) – C BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат), 10 mg амлодипин (като безилат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка, съдържаща 98 (2 опаковки по 49) таблетки.
Групова опаковка, съдържаща 98 (2 опаковки по 49) таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА 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

Да не 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/730/060	98 таблетки (2x49, PA/Alu/PVC блистери
EU/1/11/730/056	98 таблетки (2x49x1, PVC/PCTFE единични еднодозови 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

Rasitrio 300 mg/10 mg 25 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ (PVC/PCTFE OR PA/Alu/PVC)
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (КАЛЕНДАРНИ) (PVC/PCTFE OR PA/Alu/PVC)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Листовка: информация за потребителя

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид (Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide)

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 единствено и 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.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rasitrio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rasitrio
3. Как да приемате Rasitrio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rasitrio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rasitrio и за какво се използва

Какво представлява Rasitrio

Rasitrio съдържа три активни вещества, наречени алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид. И трите активни вещества подпомагат контролирането на високото кръвно налягане (хипертония).

- Алискирен е вещество, което принадлежи към група лекарства, наречени ренинови инхибитори. Те намаляват количеството на произведения 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; по този начин кръвното налягане се понижава.
- Хидрохлоротиазид принадлежи към група лекарства наречени тиазидни диуретици. Хидрохлоротиазид увеличава обема на отделената урина, което също 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 Rasitrio

Rasitrio се използва за лечение на високо кръвно налягане при възрастни пациенти, при които е вече постигнат контрол върху кръвното налягане с помощта на алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, приемани като отделни лекарства по едно и също време. При тези пациенти може да е от полза да приемат една таблетка, съдържаща и трите вещества.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rasitrio

Не приемайте Rasitrio

- ако сте алергични към алискирен, амлодипин, други дихидропиридинови производни (познати като калциеви антагонисти), хидрохлоротиазид, към сулфонамидни производни (лекарствени средства, които се използват за лечение на гръдни инфекции или инфекции на пикочните пътища) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако мислите, че може да сте алергични не приемайте Rasitrio и поискайте съвет от Вашия лекар;
 - ако сте получавали някоя от следните прояви на тежка алергична реакция (затруднено дишане или преглъщане или подуване на лицето, ръцете и краката, очите, устните и/или езика):
 - тежка алергична реакция при прием на алискирен;
 - наследствена тежка алергична реакция;
 - тежка алергична реакция без известна причина;
 - ако сте бременна след 3-ия месец. (По-добре да избягвате употребата на Rasitrio и в ранна бременност – вижте раздел “Бременност”);
 - ако имате сериозни чернодробни проблеми;
 - ако имате сериозни бъбречни проблеми;
 - ако не можете да отделяте урина (анурия);
 - ако имате твърде ниски нива на калий в кръвта, въпреки лечението;
 - ако имате твърде ниски нива на натрий в кръвта;
 - ако имате твърде високи нива на калций в кръвта;
 - ако имате подагра (крисали пикочна киселина в ставите);
 - 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 захарен диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
- или
- “ангиотензин II рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
 - 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 Rasitrio и информирайте Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Rasitrio:

- 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 Rasitrio и се свържете с Вашия лекар;
- 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), включително ако имате бъбречна трансплантация или стесняване, или запушване на артериите, които кръвоснабдяват бъбреците;
- ако имате нарушена бъбречна функция, Вашият лекар ще обмисли внимателно, дали Rasitrio е подходящ за Вас и може да поиска да Ви наблюдава внимателно;
- ако имате чернодробни проблеми (нарушена чернодробна функция);
- ако имате диабет (високи нива на захар в кръвта);
- ако имате високи нива на холестерол или триглицериди в кръвта;
- ако имате заболяване, наречено лупус еритематодес (наречено също “лупус” или “СЛЕ”);
- ако имате алергия или астма;
- ако взимате някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
 - или
 - “ангиотензин II рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
- ако сте на възраст 65 години или повече (вижте раздел “Старческа възраст” (възраст 65 години или повече) по-долу);
- ако имате признаци и симптоми като необичайна жажда, сухота в устата, обща слабост, сънливост, безпокойство, мускулни болки или схващане, слабост, ниско кръвно налягане, намалено отделяне на урина, гадене, повръщане или необичайно сърцебиене, които може да означават прекомерен ефект на хидрохлоротиазид (съдържащ се в Rasitrio);
- ако имате кожни реакции, като обрив след излагане на слънце;
- ако имате отслабване на зрението или болка в окото. Това може да са симптоми на повишено налягане в окото и може да се случи в рамките на часове до седмици след започване на приема на Rasitrio. Това може да доведе до трайно зрително увреждане, ако не се лекува;
- 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).

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте (или мислите, че може да сте) бременна. Rasitrio не се препоръчва по време на ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето дете, ако се употребява през този период (вижте раздел “Бременност”).

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Rasitrio при деца и юноши на възраст до 18 години.

Старческа възраст

Трябва да информирате Вашия лекар, ако сте на възраст 65 години или повече, тъй като е възможно да сте по-склонни към поява на нежелани реакции, свързани с ниско кръвно налягане (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”). Вашият лекар ще прецени внимателно, дали Rasitrio е подходящ за Вас. Ако сте на възраст 75 години или повече, Вашият лекар може по-често да проследява кръвното Ви налягане.

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 Rasitrio

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не приемайте Rasitrio и се консултирайте с Вашия лекар, ако приемате някои 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 се лекувате с някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане, имате захарен диабет или нарушена бъбречна функция:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
 - или
 - “ангиотензин II рецепторни блокери”, като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някои от изброените лекарства:

- лекарства и вещества, които повишават нивото на калий в кръвта. Те включват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин;
- лекарства, които могат да намалят количеството на калия в кръвта, като диуретици (отводняващи таблетки), кортикостероиди, лаксативи, карбенолоксон, амфотерицин или пеницилин G;
- лекарства за понижаване на кръвното налягане, включително метилдопа;
- лекарства за повишаване на кръвното налягане, като норадреналин или адреналин;
- лекарства, които могат да индуцират “torsades de pointes” (неправилен сърдечен ритъм), като антиаритмици (лекарства, които се използват за лечение на сърдечни проблеми) и някои антипсихотици;
- кетоконазол, 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 принадлежащи към групата, известна като диуретици или отводняващи таблетки, които се използват за увеличаване количеството на отделяната урина, а също така и за лечение на някои сърдечни проблеми (сърдечна недостатъчност) или отоци (подуване);
- лекарства, които могат да намалят количеството на натрий в кръвта, като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични лекарства (карбамазепин);
- рифампицин, лекарство, което се използва за предотвратяване или лечение на инфекции;

- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), билково лекарство, което се използва за подобряване на настроението;
- болкоуспокояващи, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни циклооксигеназа 2 инхибитори (Cox-2 инхибитори) (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;
- литий (лекарство използвано за лечение на някои видове депресия);
- някои лаксативи;
- лекарства за лечение на подагра, като алопуринол;
- дигоксин или други дигиталисови гликозиди (лекарства, използвани за лечение на сърдечни проблеми);
- витамин D и калциеви соли;
- някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
 - или
 - “ангиотензин II рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
- лекарства за контрол на сърдечния ритъм;
- лекарства за лечение на диабет (перорални средства като метформин или инсулин);
- лекарства, които могат да повишат нивото на кръвната захар като бета блокери и диазоксид;
- стероиди;
- цитостатици (използват се за лечение на рак), като метотрексат или циклофосфамид;
- лекарства за лечение на артрит;
- лекарства, използвани за лечение на язви в хранопровода и възпаление на хранопровода (напр. карбенолоксон);
- миорелаксанти (лекарства за отпускане на мускулите, които се използват по време на операции);
- амантадин (лекарство, което се използва за лечение на болестта на Паркинсон, а също и за лечение на и предпазване от определени болести, причинени от вируси);
- антихолинергични средства (лекарства, които се използват за лечение на редица заболявания като стомашно-чревни спазми, спазъм на пикочния мехур, астма, морска болест, мускулни спазми, болест на Паркинсон и като част от лекарствата при анестезия);
- холестирамин, коlestипол или други смоли (вещества, използвани предимно за лечение на повишени нива на липидите в кръвта);
- алкохол, сънотворни и анестетици (лекарства, които позволяват пациентите да бъдат подложени на хирургични операции и други манипулации);
- йодни контрастни вещества (средства, които се използват при образни изследвания).

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, амфотерицин или пеницилин G.

Rasitrio с храна и напитки

Трябва да приемате това лекарство с лека храна веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Не трябва да приемате това лекарство едновременно със сок от грейпфрут.

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид в Rasitrio, ако консумирате алкохол по време на лечението с това лекарство е възможно да се чувствате по-замаян, в изправено положение, особено при изправяне от седнало положение.

Бременност

Не приемайте това лекарство, ако сте бременна или кърмите (вижте точка “Не приемайте Rasitrio”). 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 Rasitrio преди да забременеете и ще Ви посъветва да вземете друго лекарство вместо Rasitrio. Rasitrio 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 Rasitrio не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако имате желание да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да Ви накара да се почувствате замаяни. Ако получите този симптом не шофирайте и не работете с инструменти или машини.

3. Как да приемате Rasitrio

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 Rasitrio е една таблетка дневно.

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. Не трябва да приемате това лекарство със сок от грейпфрут.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rasitrio

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Rasitrio, незабавно се консултирайте с лекар. Може да се нуждаете от медицински грижи.

Ако сте пропуснали да приемете Rasitrio

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 почти е дошло време за следващата доза, 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 Вашия 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 Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции, докладвани при Rasitrio са:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- замаяност
- ниско кръвно налягане
- оток на ръцете, глезените и стъпалата (периферни отоци)

Информирайте вашия лекар, ако получите някой от изброени симптоми при започване на лечението:

При започване на лечението с Rasitrio могат да възникнат слабост и/или световъртеж, свързани с понижено кръвно налягане. Пациентите на възраст 65 години или повече са по-склонни към поява на нежелани реакции, свързани с ниско кръвно налягане. В клиничните проучвания ниско кръвно налягане се наблюдава по-често при пациентите, приемащи Rasitrio, отколкото при тези, приемащи само двойните комбинации алискирен/амлодипин, алискирен/хидрохлоротиазид или амлодипин/хидрохлоротиазид (вж. точка 2).

Следните, понякога сериозни нежелани реакции са били съобщавани при лекарства, съдържащи самостоятелно алискирен, амлодипин или хидрохлоротиазид.

Алискирен

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни (с неизвестна честота):

Няколко пациенти са получили такива сериозни нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души). **Ако получите някоя от следващите нежелани реакции, информирайте незабавно Вашия лекар:**

- Тежка алергична реакция със симптоми като обрив, сърбеж, оток на лицето, устните или езика, затруднено дишане, замаяност.
- Гадене, загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината или пожълтяване на кожата и очите (признаци на чернодробно нарушение).

Възможни нежелани реакции

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- диария
- ставна болка (артралгия)
- високо ниво на калий в кръвта
- замаяност

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)
- оток на дланите, глезените или стъпалата (периферни отоци)
- тежки кожни реакции (токсична епидермална некролиза и/или реакции на устната лигевика – зачервяване на кожата, мехури по устните, очите или устата, лющене на кожата, висока температура)
- ниско кръвно налягане
- сърцебиене

- кашлица
- сърбеж, сърбящ обрив (уртикария)
- повишаване на чернодробните ензими

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- тежка алергична реакция (анафилактична реакция)
- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)
- 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)

Амлодипин

При пациенти, приемащи самостоятелно амлодипин, се съобщават следните нежелани реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- сънливост
- замаяност
- главоболие (особено при започване на лечението)
- топли вълни
- стомашна болка
- гадене
- оток на глезените
- отоци
- умора
- сърцебиене

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- безсъние
- промени в настроението (включително тревожност)
- депресия
- треперене
- нарушен вкус
- временна загуба на съзнание
- понижена чувствителност на кожата
- мравучкане или пърпване
- зрелни нарушения (включително двойно виждане)
- шум в ушите
- ниско кръвно налягане
- задух
- хрема
- повръщане
- стомашен дискомфорт след нахранване
- промяна в ритъма на дефекация (включително диария и запек)
- сухота в устата
- косопад
- виолетови петна по кожата
- промяна в цвета на кожата
- прекомерно потене
- сърбеж; обрив
- генерализиран обрив
- ставна болка
- мускулна болка

- мускулни крампи
- болка в гърба
- нарушено уриниране
- нощно уриниране
- често уриниране
- импотентност
- увеличаване на гърдите при мъже
- болка в гърдите
- слабост
- болка
- неразположение
- повишаване на телотата
- понижаване на телотата

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- обърканост

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- намален брой на белите кръвни клетки и тромбоцитите
- алергична реакция със симптоми като обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане; замаяност
- повишено ниво на кръвната захар
- повишена мускулна скованост и невъзможност за протегане
- усещане за скованост или мравучкане с усещане за парене в областта на пръстите на ръцете и краката
- сърдечен инфаркт
- неправилен сърдечен ритъм
- възпаление на кръвоносните съдове
- кашлица
- силна болка в горната част на корема
- възпаление на стомашната лигавица
- кръвене, чувствителни или раздразнени венци
- възпаление на черния дроб
- чернодробно нарушение, което може да настъпи едновременно с пожълтяване на кожата и очите или потъмняване на урината
- отклонения в чернодробните функционални тестове
- ангиоедем (затруднено дишане или преглъщане, или оток на лицето, дланите, стъпалата, очите, устните и/или езика)
- кожни реакции като зачервяване на кожата и белене на кожата, образуване на мехури по устните, очите или устата; суха кожа, обрив, сърбящ обрив
- кожен обрив с лющене или белене; обрив, зачервяване на кожата, мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, треска
- оток предимно на лицето или гърлото
- повишена чувствителност на кожата към слънце

Хидрохлоротиазид

При пациенти, приемащи самостоятелно хидрохлоротиазид са докладвани следните нежелани реакции, като честотата им не може да бъде определена от наличните данни:

Много често (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- ниски нива на калий в кръвта
- повишаване на липидите в кръвта

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- високи нива на пикочна киселина в кръвта
- ниски нива на магнезий в кръвта
- ниски нива на натрий в кръвта
- замаяност, прилошаване при изправяне
- намален апетит
- гадене и повръщане
- сърбящ обрив и други видове обрив
- неспособност за постигане или поддържане на ерекция

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- ниски нива на тромбоцитите (понякога с кървене или получаване на синини по кожата)
- високи нива на калций в кръвта
- високи нива на кръвна захар
- влошаване на диабета
- лошо настроение (депресия)
- нарушения на съня
- замаяност
- главоболие
- изтръпване или скованост
- зрителни нарушения
- неправилен сърдечен ритъм
- стомашен дискомфорт
- запек
- диария
- чернодробни нарушения, които могат да се проявят едновременно с пожълтяване на кожата и очите
- повишена чувствителност на кожата при излагане на слънце
- глюкоза в урината

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- висока температура, възпалено гърло или афти в устата, по-чести инфекции (липса или много ниски нива на белите кръвни клетки)
- бледа кожа, умора, задъх, потъмняване на урината (хемолитична анемия)
- обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане, замаяност (реакции на свръхчувствителност)
- обърканост, умора, потрепване на мускулите и спазми, ускорено дишане (хипохлоремична алкалоза)
- затруднено дишане с висока температура, кашлица, свирене на гърдите, задъх (респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток)
- силна болка в горната част на стомаха (панкреатит)
- лицев обрив, болка в ставите, мускулни нарушения, висока температура (лупус еритематодес)
- възпаление на кръвоносните съдове със симптоми като обрив, виолетово-червени петна, висока температура (васкулит)
- тежки кожни заболявания, причиняващи обрив, зачервяване, образуване на мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, повишена температура (токсична епидермална некролиза)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- слабост
- получаване на синини и тежки инфекции (апластична анемия)
- намаляване на зрението или болка в очите поради повишено налягане (възможни симптоми на остра закритоъгълна глаукома)
- сериозно кожно заболяване, което предизвиква обрив, зачервяване на кожата, получаване на мехури по устните, белене на кожата, висока температура (еритема мултиформе)
- мускулни спазми
- силно намаляване на количеството на отделената урина (възможни признаци на бъбречни нарушения или бъбречна недостатъчност), слабост (астения)
- висока температура

Ако някоя от тези реакции Ви засегне тежко, информирайте Вашия лекар. Може да се наложи да спрете приема на Rasitrio.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Rasitrio

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.

Съхранявайте таблетките Rasitrio в оригиналната опаковка, за да ги предпазите от влага и светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rasitrio

- Всяка филмирана таблетка Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg съдържа 150 mg алискирен (като фумарат), 5 mg амлодипин (като безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид. Другите съставки са микрокристална целулоза, кросповидон, повидон, магнезиев стеарат, силициев диоксид, колоидален, безводен, хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол, талк, червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172).

Как изглежда Rasitrio и какво съдържа опаковката

- Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки са лилаво-бели, овални таблетки с вдлъбнато релефно означение “YIY” от едната страна и “NVR” от другата страна.

Rasitrio се предлага в опаковки, съдържащи 14, 28, 56, 98 таблетки в календарни блистери. Предлага се също в групови опаковки по 98 таблетки (2 опаковки по 49) в календарни блистери.

Rasitrio се предлага в опаковки, съдържащи 30 или 90 таблетки в блистери.
Rasitrio се предлага в опаковки, съдържащи 56x1 таблетки в перфорирани еднодозови блистери.
Предлага се също в групови опаковки от 98x1 таблетки (2 опаковки от 49x1) в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

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

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 6108 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 72 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>

Листовка: информация за потребителя

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид (Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide)

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 единствено и 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.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rasitrio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rasitrio
3. Как да приемате Rasitrio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rasitrio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rasitrio и за какво се използва

Какво представлява Rasitrio

Rasitrio съдържа три активни вещества, наречени алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид. И трите активни вещества подпомагат контролирането на високото кръвно налягане (хипертония).

- Алискирен е вещество, което принадлежи към група лекарства, наречени ренинови инхибитори. Те намаляват 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; по този начин кръвното налягане се понижава.
- Хидрохлоротиазид принадлежи към група лекарства наречени тиазидни диуретици. Хидрохлоротиазид увеличава обема на отделената урина, което също 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 Rasitrio

Rasitrio се използва за лечение на високо кръвно налягане при възрастни пациенти, при които е вече постигнат контрол върху кръвното налягане с помощта на алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, приемани като отделни лекарства по едно и също време. При тези пациенти може да е от полза да приемат една таблетка, съдържаща и трите вещества.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rasitrio

Не приемайте Rasitrio

- ако сте алергични към алискирен, амлодипин, други дихидропиридинови производни (познати като калциеви антагонисти), хидрохлоротиазид, към сулфонамидни производни (лекарствени средства, които се използват за лечение на гръдни инфекции или инфекции на пикочните пътища) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако мислите, че може да сте алергични не приемайте Rasitrio и поискайте съвет от Вашия лекар;
 - ако сте получавали някоя от следните прояви на тежка алергична реакция (затруднено дишане или преглъщане или подуване на лицето, ръцете и краката, очите, устните и/или езика):
 - тежка алергична реакция при прием на алискирен;
 - наследствена тежка алергична реакция;
 - тежка алергична реакция без известна причина;
 - ако сте бременна след 3-ия месец. (По-добре да избягвате употребата на Rasitrio и в ранна бременност – вижте раздел “Бременност”);
 - ако имате сериозни чернодробни проблеми;
 - ако имате сериозни бъбречни проблеми;
 - ако не можете да отделяте урина (анурия);
 - ако имате твърде ниски нива на калий в кръвта, въпреки лечението;
 - ако имате твърде ниски нива на натрий в кръвта;
 - ако имате твърде високи нива на калций в кръвта;
 - ако имате подагра (крисали пикочна киселина в ставите);
 - 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 захарен диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
- или
- “ангиотензин II рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
 - 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 Rasitrio и информирайте Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Rasitrio:

- 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 Rasitrio и се свържете с Вашия лекар;
- 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), включително ако имате бъбречна трансплантация или стесняване, или запушване на артериите, които кръвоснабдяват бъбреците;
- ако имате нарушена бъбречна функция, Вашият лекар ще обмисли внимателно, дали Rasitrio е подходящ за Вас и може да поиска да Ви наблюдава внимателно;
- ако имате чернодробни проблеми (нарушена чернодробна функция);
- ако имате диабет (високи нива на захар в кръвта);
- ако имате високи нива на холестерол или триглицериди в кръвта;
- ако имате заболяване, наречено лупус еритематодес (наречено също “лупус” или “СЛЕ”);
- ако имате алергия или астма;
- ако взимате някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
 - или
 - “ангиотензин II рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
- ако сте на възраст 65 години или повече (вижте раздел “Старческа възраст” (възраст 65 години или повече) по-долу);
- ако имате признаци и симптоми като необичайна жажда, сухота в устата, обща слабост, сънливост, безпокойство, мускулни болки или схващане, слабост, ниско кръвно налягане, намалено отделяне на урина, гадене, повръщане или необичайно сърцебиене, които може да означават прекомерен ефект на хидрохлоротиазид (съдържащ се в Rasitrio);
- ако имате кожни реакции, като обрив след излагане на слънце;
- ако имате отслабване на зрението или болка в окото. Това може да са симптоми на повишено налягане в окото и може да се случи в рамките на часове до седмици след започване на приема на Rasitrio. Това може да доведе до трайно зрително увреждане, ако не се лекува;
- 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).

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте (или мислите, че може да сте) бременна. Rasitrio не се препоръчва по време на ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето дете, ако се употребява през този период (вижте раздел “Бременност”).

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Rasitrio при деца и юноши на възраст до 18 години.

Старческа възраст

Трябва да информирате Вашия лекар, ако сте на възраст 65 години или повече, тъй като е възможно да сте по-склонни към поява на нежелани реакции, свързани с ниско кръвно налягане (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”). Вашият лекар ще прецени внимателно, дали Rasitrio е подходящ за Вас. Ако сте на възраст 75 години или повече, Вашият лекар може по-често да проследява кръвното Ви налягане.

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 Rasitrio

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не приемайте Rasitrio и се консултирайте с Вашия лекар, 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 се лекувате с някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане, имате захарен диабет или нарушена бъбречна функция:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
 - или
 - “ангиотензин II рецепторни блокери”, като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от изброените лекарства:

- лекарства и вещества, които повишават нивото на калий в кръвта. Те включват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин;
- лекарства, които могат да намалят количеството на калия в кръвта, като диуретици (отводняващи таблетки), кортикостероиди, лаксативи, карбенолоксон, амфотерицин или пеницилин G;
- лекарства за понижаване на кръвното налягане, включително метилдопа;
- лекарства за повишаване на кръвното налягане, като норадреналин или адреналин;
- лекарства, които могат да индуцират “torsades de pointes” (неправилен сърдечен ритъм), като антиаритмици (лекарства, които се използват за лечение на сърдечни проблеми) и някои антипсихотици;
- кетоконазол, 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 принадлежащи към групата, известна като диуретици или отводняващи таблетки, които се използват за увеличаване количеството на отделяната урина, а също така и за лечение на някои сърдечни проблеми (сърдечна недостатъчност) или отоци (подуване);
- лекарства, които могат да намалят количеството на натрий в кръвта, като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични лекарства (карбамазепин);
- рифампицин, лекарство, което се използва за предотвратяване или лечение на инфекции;

- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), билково лекарство, което се използва за подобряване на настроението;
- болкоуспокояващи, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни циклооксигеназа 2 инхибитори (Cox-2 инхибитори) (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;
- литий (лекарство използвано за лечение на някои видове депресия);
- някои лаксативи;
- лекарства за лечение на подагра, като алопуринол;
- дигоксин или други дигиталисови гликозиди (лекарства, използвани за лечение на сърдечни проблеми);
- витамин D и калциеви соли;
- някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
 - или
 - “ангиотензин II рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
- лекарства за контрол на сърдечния ритъм;
- лекарства за лечение на диабет (перорални средства като метформин или инсулин);
- лекарства, които могат да повишат нивото на кръвната захар като бета блокери и диазоксид;
- стероиди;
- цитостатици (използват се за лечение на рак), като метотрексат или циклофосфамид;
- лекарства за лечение на артрит;
- лекарства, използвани за лечение на язви в хранопровода и възпаление на хранопровода (напр. карбенолоксон);
- миорелаксанти (лекарства за отпускане на мускулите, които се използват по време на операции);
- амантадин (лекарство, което се използва за лечение на болестта на Паркинсон, а също и за лечение на и предпазване от определени болести, причинени от вируси);
- антихолинергични средства (лекарства, които се използват за лечение на редица заболявания като стомашно-чревни спазми, спазъм на пикочния мехур, астма, морска болест, мускулни спазми, болест на Паркинсон и като част от лекарствата при анестезия);
- холестирамин, коlestипол или други смоли (вещества, използвани предимно за лечение на повишени нива на липидите в кръвта);
- алкохол, сънотворни и анестетици (лекарства, които позволяват пациентите да бъдат подложени на хирургични операции и други манипулации);
- йодни контрастни вещества (средства, които се използват при образни изследвания).

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, амфотерицин или пеницилин G.

Rasitrio с храна и напитки

Трябва да приемате това лекарство с лека храна веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Не трябва да приемате това лекарство едновременно със сок от грейпфрут.

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид в Rasitrio, ако консумирате алкохол по време на лечението с това лекарство е възможно да се чувствате по-замаян, в изправено положение, особено при изправяне от седнало положение.

Бременност

Не приемайте това лекарство, ако сте бременна или кърмите (вижте точка “Не приемайте Rasitrio”). 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 Rasitrio преди да забременеете и ще Ви посъветва да вземете друго лекарство вместо Rasitrio. Rasitrio 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 Rasitrio не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако имате желание да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да Ви накара да се почувствате замаяни. Ако получите този симптом не шофирайте и не работете с инструменти или машини.

3. Как да приемате Rasitrio

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 Rasitrio е една таблетка дневно.

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. Не трябва да приемате това лекарство със сок от грейпфрут.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rasitrio

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Rasitrio, незабавно се консултирайте с лекар. Може да се нуждаете от медицински грижи.

Ако сте пропуснали да приемете Rasitrio

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 почти е дошло време за следващата доза, 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 Вашия 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 Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции, докладвани при Rasitrio са:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- замаяност
- ниско кръвно налягане
- оток на ръцете, глезените и стъпалата (периферни отоци)

Информирайте вашия лекар, ако получите някой от изброени симптоми при започване на лечението:

При започване на лечението с Rasitrio могат да възникнат слабост и/или световъртеж, свързани с понижено кръвно налягане. Пациентите на възраст 65 години или повече са по-склонни към поява на нежелани реакции, свързани с ниско кръвно налягане. В клиничните проучвания ниско кръвно налягане се наблюдава по-често при пациентите, приемащи Rasitrio, отколкото при тези, приемащи само двойните комбинации алискирен/амлодипин, алискирен/хидрохлоротиазид или амлодипин/хидрохлоротиазид (вж. точка 2).

Следните, понякога сериозни нежелани реакции са били съобщавани при лекарства, съдържащи самостоятелно алискирен, амлодипин или хидрохлоротиазид.

Алискирен

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни (с неизвестна честота):

Няколко пациенти са получили такива сериозни нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души). **Ако получите някоя от следващите нежелани реакции, информирайте незабавно Вашия лекар:**

- Тежка алергична реакция със симптоми като обрив, сърбеж, оток на лицето, устните или езика, затруднено дишане, замаяност.
- Гадене, загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината или пожълтяване на кожата и очите (признаци на чернодробно нарушение).

Възможни нежелани реакции

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- диария
- ставна болка (артралгия)
- високо ниво на калий в кръвта
- замаяност

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)
- оток на дланите, глезените или стъпалата (периферни отоци)
- 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)
- ниско кръвно налягане
- сърцебиене

- кашлица
- сърбеж, сърбящ обрив (уртикария)
- повишаване на чернодробните ензими

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- тежка алергична реакция (анафилактична реакция)
- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)
- 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)

Амлодипин

При пациенти, приемащи самостоятелно амлодипин, се съобщават следните нежелани реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- сънливост
- замаяност
- главоболие (особено при започване на лечението)
- топли вълни
- стомашна болка
- гадене
- оток на глезените
- отоци
- умора
- сърцебиене

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- безсъние
- промени в настроението (включително тревожност)
- депресия
- треперене
- нарушен вкус
- временна загуба на съзнание
- понижена чувствителност на кожата
- мравучкане или пърпване
- зрелни нарушения (включително двойно виждане)
- шум в ушите
- ниско кръвно налягане
- задух
- хрема
- повръщане
- стомашен дискомфорт след нахранване
- промяна в ритъма на дефекация (включително диария и запек)
- сухота в устата
- косопад
- виолетови петна по кожата
- промяна в цвета на кожата
- прекомерно потене
- сърбеж; обрив
- генерализиран обрив
- ставна болка
- мускулна болка

- мускулни крампи
- болка в гърба
- нарушено уриниране
- нощно уриниране
- често уриниране
- импотентност
- увеличаване на гърдите при мъже
- болка в гърдите
- слабост
- болка
- неразположение
- повишаване на телото
- понижаване на телото

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- обърканост

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- намален брой на белите кръвни клетки и тромбоцитите
- алергична реакция със симптоми като обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане; замаяност
- повишено ниво на кръвната захар
- повишена мускулна скованост и невъзможност за протегане
- усещане за скованост или мравучкане с усещане за парене в областта на пръстите на ръцете и краката
- сърдечен инфаркт
- неправилен сърдечен ритъм
- възпаление на кръвоносните съдове
- кашлица
- силна болка в горната част на корема
- възпаление на стомашната лигавица
- кръвене, чувствителни или раздразнени венци
- възпаление на черния дроб
- чернодробно нарушение, което може да настъпи едновременно с пожълтяване на кожата и очите или потъмняване на урината
- отклонения в чернодробните функционални тестове
- ангиоедем (затруднено дишане или преглъщане, или оток на лицето, дланите, стъпалата, очите, устните и/или езика)
- кожни реакции като зачервяване на кожата и белене на кожата, образуване на мехури по устните, очите или устата; суха кожа, обрив, сърбящ обрив
- кожен обрив с лющене или белене; обрив, зачервяване на кожата, мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, треска
- оток предимно на лицето или гърлото
- повишена чувствителност на кожата към слънце

Хидрохлоротиазид

При пациенти, приемащи самостоятелно хидрохлоротиазид са докладвани следните нежелани реакции, като честотата им не може да бъде определена от наличните данни:

Много често (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- ниски нива на калий в кръвта
- повишаване на липидите в кръвта

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- високи нива на пикочна киселина в кръвта
- ниски нива на магнезий в кръвта
- ниски нива на натрий в кръвта
- замаяност, прилошаване при изправяне
- намален апетит
- гадене и повръщане
- сърбящ обрив и други видове обрив
- неспособност за постигане или поддържане на ерекция

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- ниски нива на тромбоцитите (понякога с кървене или получаване на синини по кожата)
- високи нива на калций в кръвта
- високи нива на кръвна захар
- влошаване на диабета
- лошо настроение (депресия)
- нарушения на съня
- замаяност
- главоболие
- изтръпване или скованост
- зрителни нарушения
- неправилен сърдечен ритъм
- стомашен дискомфорт
- запек
- диария
- чернодробни нарушения, които могат да се проявят едновременно с пожълтяване на кожата и очите
- повишена чувствителност на кожата при излагане на слънце
- глюкоза в урината

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- висока температура, възпалено гърло или афти в устата, по-чести инфекции (липса или много ниски нива на белите кръвни клетки)
- бледа кожа, умора, задъх, потъмняване на урината (хемолитична анемия)
- обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане, замаяност (реакции на свръхчувствителност)
- обърканост, умора, потрепване на мускулите и спазми, ускорено дишане (хипохлоремична алкалоза)
- затруднено дишане с висока температура, кашлица, свирене на гърдите, задъх (респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток)
- силна болка в горната част на стомаха (панкреатит)
- лицев обрив, болка в ставите, мускулни нарушения, висока температура (лупус еритематодес)
- възпаление на кръвоносните съдове със симптоми като обрив, виолетово-червени петна, висока температура (васкулит)
- тежки кожни заболявания, причиняващи обрив, зачервяване, образуване на мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, повишена температура (токсична епидермална некролиза)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- слабост
- получаване на синини и тежки инфекции (апластична анемия)
- намаляване на зрението или болка в очите поради повишено налягане (възможни симптоми на остра закритоъгълна глаукома)
- сериозно кожно заболяване, което предизвиква обрив, зачервяване на кожата, получаване на мехури по устните, белене на кожата, висока температура (еритема мултиформе)
- мускулни спазми
- силно намаляване на количеството на отделената урина (възможни признаци на бъбречни нарушения или бъбречна недостатъчност), слабост (астения)
- висока температура

Ако някоя от тези реакции Ви засегне тежко, информирайте Вашия лекар. Може да се наложи да спрете приема на Rasitrio.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Rasitrio

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.

Съхранявайте таблетките Rasitrio в оригиналната опаковка, за да ги предпазите от влага и светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rasitrio

- Всяка филмирана таблетка Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg съдържа 300 mg aliskiren алискирен (като фумарат), 5 mg амлодипин (като безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид. Другите съставки са микрокристална целулоза, кросповидон, повидон, магнезиев стеарат, силициев диоксид, колоидален, безводен, хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол, талк, червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172).

Как изглежда Rasitrio и какво съдържа опаковката

- Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg филмирани таблетки са светлорозови, овални таблетки с вдлъбнато релефно означение "LIL" от едната страна и "NVR" от другата страна.

Rasitrio се предлага в опаковки, съдържащи 14, 28, 56, 98 таблетки в календарни блистери. Предлага се също в групови опаковки по 98 таблетки (2 опаковки по 49) в календарни блистери.

Rasitrio се предлага в опаковки, съдържащи 30 или 90 таблетки в блистери.
Rasitrio се предлага в опаковки, съдържащи 56x1 таблетки в перфорирани еднодозови блистери.
Предлага се също в групови опаковки от 98x1 таблетки (2 опаковки от 49x1) в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

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

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 6103 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 72 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>

Листовка: информация за потребителя

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид (Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide)

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 единствено и 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.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rasitrio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rasitrio
3. Как да приемате Rasitrio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rasitrio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rasitrio и за какво се използва

Какво представлява Rasitrio

Rasitrio съдържа три активни вещества, наречени алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид. И трите активни вещества подпомагат контролирането на високото кръвно налягане (хипертония).

- Алискирен е вещество, което принадлежи към група лекарства, наречени ренинови инхибитори. Те намаляват 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; по този начин кръвното налягане се понижава.
- Хидрохлоротиазид принадлежи към група лекарства наречени тиазидни диуретици. Хидрохлоротиазид увеличава обема на отделената урина, което също 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 Rasitrio

Rasitrio се използва за лечение на високо кръвно налягане при възрастни пациенти, при които е вече постигнат контрол върху кръвното налягане с помощта на алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, приемани като отделни лекарства по едно и също време. При тези пациенти може да е от полза да приемат една таблетка, съдържаща и трите вещества.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rasitrio

Не приемайте Rasitrio

- ако сте алергични към алискирен, амлодипин, други дихидропиридинови производни (познати като калциеви антагонисти), хидрохлоротиазид, към сулфонамидни производни (лекарствени средства, които се използват за лечение на гръдни инфекции или инфекции на пикочните пътища) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако мислите, че може да сте алергични не приемайте Rasitrio и поискайте съвет от Вашия лекар;
 - ако сте получавали някоя от следните прояви на тежка алергична реакция (затруднено дишане или преглъщане или подуване на лицето, ръцете и краката, очите, устните и/или езика):
 - тежка алергична реакция при прием на алискирен;
 - наследствена тежка алергична реакция;
 - тежка алергична реакция без известна причина;
 - ако сте бременна след 3-ия месец. (По-добре да избягвате употребата на Rasitrio и в ранна бременност – вижте раздел “Бременност”);
 - ако имате сериозни чернодробни проблеми;
 - ако имате сериозни бъбречни проблеми;
 - ако не можете да отделяте урина (анурия);
 - ако имате твърде ниски нива на калий в кръвта, въпреки лечението;
 - ако имате твърде ниски нива на натрий в кръвта;
 - ако имате твърде високи нива на калций в кръвта;
 - ако имате подагра (крисали пикочна киселина в ставите);
 - 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 atopичен дерматит);
 - итраконазол (лекарство, което се използва за лечение на гъбични инфекции);
 - хинидин (лекарство, което се използва за регулиране на сърдечния ритъм);
 - ако имате захарен диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
- или
- “ангиотензин II рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
 - 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 Rasitrio и информирайте Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Rasitrio:

- 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 Rasitrio и се свържете с Вашия лекар;
- 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), включително ако имате бъбречна трансплантация или стесняване, или запушване на артериите, които кръвоснабдяват бъбреците;
- ако имате нарушена бъбречна функция, Вашият лекар ще обмисли внимателно, дали Rasitrio е подходящ за Вас и може да поиска да Ви наблюдава внимателно;
- ако имате чернодробни проблеми (нарушена чернодробна функция);
- ако имате диабет (високи нива на захар в кръвта);
- ако имате високи нива на холестерол или триглицериди в кръвта;
- ако имате заболяване, наречено лупус еритематодес (наречено също “лупус” или “СЛЕ”);
- ако имате алергия или астма;
- ако взимате някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
 - или
 - “ангиотензин II рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
- ако сте на възраст 65 години или повече (вижте раздел “Старческа възраст” (възраст 65 години или повече) по-долу);
- ако имате признаци и симптоми като необичайна жажда, сухота в устата, обща слабост, сънливост, безпокойство, мускулни болки или схващане, слабост, ниско кръвно налягане, намалено отделяне на урина, гадене, повръщане или необичайно сърцебиене, които може да означават прекомерен ефект на хидрохлоротиазид (съдържащ се в Rasitrio);
- ако имате кожни реакции, като обрив след излагане на слънце;
- ако имате отслабване на зрението или болка в окото. Това може да са симптоми на повишено налягане в окото и може да се случи в рамките на часове до седмици след започване на приема на Rasitrio. Това може да доведе до трайно зрително увреждане, ако не се лекува;
- 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).

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте (или мислите, че може да сте) бременна. Rasitrio не се препоръчва по време на ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето дете, ако се употребява през този период (вижте раздел “Бременност”).

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Rasitrio при деца и юноши на възраст до 18 години.

Старческа възраст

Трябва да информирате Вашия лекар, ако сте на възраст 65 години или повече, тъй като е възможно да сте по-склонни към поява на нежелани реакции, свързани с ниско кръвно налягане (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”). Вашият лекар ще прецени внимателно, дали Rasitrio е подходящ за Вас. Ако сте на възраст 75 години или повече, Вашият лекар може по-често да проследява кръвното Ви налягане.

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 Rasitrio

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не приемайте Rasitrio и се консултирайте с Вашия лекар, 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 се лекувате с някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане, имате захарен диабет или нарушена бъбречна функция:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
 - или
 - “ангиотензин II рецепторни блокери”, като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от изброените лекарства:

- лекарства и вещества, които повишават нивото на калий в кръвта. Те включват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин;
- лекарства, които могат да намалят количеството на калия в кръвта, като диуретици (отводняващи таблетки), кортикостероиди, лаксативи, карбенолоксон, амфотерицин или пеницилин G;
- лекарства за понижаване на кръвното налягане, включително метилдопа;
- лекарства за повишаване на кръвното налягане, като норадреналин или адреналин;
- лекарства, които могат да индуцират “torsades de pointes” (неправилен сърдечен ритъм), като антиаритмици (лекарства, които се използват за лечение на сърдечни проблеми) и някои антипсихотици;
- кетоконазол, 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 принадлежащи към групата, известна като диуретици или отводняващи таблетки, които се използват за увеличаване количеството на отделяната урина, а също така и за лечение на някои сърдечни проблеми (сърдечна недостатъчност) или отоци (подуване);
- лекарства, които могат да намалят количеството на натрий в кръвта, като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични лекарства (карбамазепин);
- рифампицин, лекарство, което се използва за предотвратяване или лечение на инфекции;

- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), билково лекарство, което се използва за подобряване на настроението;
- болкоуспокояващи, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни циклооксигеназа 2 инхибитори (Cox-2 инхибитори) (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;
- литий (лекарство използвано за лечение на някои видове депресия);
- някои лаксативи;
- лекарства за лечение на подагра, като алопуринол;
- дигоксин или други дигиталисови гликозиди (лекарства, използвани за лечение на сърдечни проблеми);
- витамин D и калциеви соли;
- някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
 - или
 - “ангиотензин II рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
- лекарства за контрол на сърдечния ритъм;
- лекарства за лечение на диабет (перорални средства като метформин или инсулин);
- лекарства, които могат да повишат нивото на кръвната захар като бета блокери и диазоксид;
- стероиди;
- цитостатици (използват се за лечение на рак), като метотрексат или циклофосфамид;
- лекарства за лечение на артрит;
- лекарства, използвани за лечение на язви в хранопровода и възпаление на хранопровода (напр. карбенолоксон);
- миорелаксанти (лекарства за отпускане на мускулите, които се използват по време на операции);
- амантадин (лекарство, което се използва за лечение на болестта на Паркинсон, а също и за лечение на и предпазване от определени болести, причинени от вируси);
- антихолинергични средства (лекарства, които се използват за лечение на редица заболявания като стомашно-чревни спазми, спазъм на пикочния мехур, астма, морска болест, мускулни спазми, болест на Паркинсон и като част от лекарствата при анестезия);
- холестирамин, коlestипол или други смоли (вещества, използвани предимно за лечение на повишени нива на липидите в кръвта);
- алкохол, сънотворни и анестетици (лекарства, които позволяват пациентите да бъдат подложени на хирургични операции и други манипулации);
- йодни контрастни вещества (средства, които се използват при образни изследвания).

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, амфотерицин или пеницилин G.

Rasitrio с храна и напитки

Трябва да приемате това лекарство с лека храна веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Не трябва да приемате това лекарство едновременно със сок от грейпфрут.

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид в Rasitrio, ако консумирате алкохол по време на лечението с това лекарство е възможно да се чувствате по-замаян, в изправено положение, особено при изправяне от седнало положение.

Бременност

Не приемайте това лекарство, ако сте бременна или кърмите (вижте точка “Не приемайте Rasitrio”). 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 Rasitrio преди да забременеете и ще Ви посъветва да вземете друго лекарство вместо Rasitrio. Rasitrio 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 Rasitrio не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако имате желание да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да Ви накара да се почувствате замаяни. Ако получите този симптом не шофирайте и не работете с инструменти или машини.

3. Как да приемате Rasitrio

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 Rasitrio е една таблетка дневно.

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. Не трябва да приемате това лекарство със сок от грейпфрут.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rasitrio

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Rasitrio, незабавно се консултирайте с лекар. Може да се нуждаете от медицински грижи.

Ако сте пропуснали да приемете Rasitrio

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 почти е дошло време за следващата доза, 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 Вашия 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 Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции, докладвани при Rasitrio са:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- замаяност
- ниско кръвно налягане
- оток на ръцете, глезените и стъпалата (периферни отоци)

Информирайте вашия лекар, ако получите някой от изброени симптоми при започване на лечението:

При започване на лечението с Rasitrio могат да възникнат слабост и/или световъртеж, свързани с понижено кръвно налягане. Пациентите на възраст 65 години или повече са по-склонни към поява на нежелани реакции, свързани с ниско кръвно налягане. В клиничните проучвания ниско кръвно налягане се наблюдава по-често при пациентите, приемащи Rasitrio, отколкото при тези, приемащи само двойните комбинации алискирен/амлодипин, алискирен/хидрохлоротиазид или амлодипин/хидрохлоротиазид (вж. точка 2).

Следните, понякога сериозни нежелани реакции са били съобщавани при лекарства, съдържащи самостоятелно алискирен, амлодипин или хидрохлоротиазид.

Алискирен

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни (с неизвестна честота):

Няколко пациенти са получили такива сериозни нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души). **Ако получите някоя от следващите нежелани реакции, информирайте незабавно Вашия лекар:**

- Тежка алергична реакция със симптоми като обрив, сърбеж, оток на лицето, устните или езика, затруднено дишане, замаяност.
- Гадене, загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината или пожълтяване на кожата и очите (признаци на чернодробно нарушение).

Възможни нежелани реакции

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- диария
- ставна болка (артралгия)
- високо ниво на калий в кръвта
- замаяност

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)
- оток на дланите, глезените или стъпалата (периферни отоци)
- 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)
- ниско кръвно налягане
- сърцебиене

- кашлица
- сърбеж, сърбящ обрив (уртикария)
- повишаване на чернодробните ензими

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- тежка алергична реакция (анафилактична реакция)
- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)
- 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)

Амлодипин

При пациенти, приемащи самостоятелно амлодипин, се съобщават следните нежелани реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- сънливост
- замаяност
- главоболие (особено при започване на лечението)
- топли вълни
- стомашна болка
- гадене
- оток на глезените
- отоци
- умора
- сърцебиене

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- безсъние
- промени в настроението (включително тревожност)
- депресия
- треперене
- нарушен вкус
- временна загуба на съзнание
- понижена чувствителност на кожата
- мравучкане или пърпване
- зрелни нарушения (включително двойно виждане)
- шум в ушите
- ниско кръвно налягане
- задух
- хрема
- повръщане
- стомашен дискомфорт след нахранване
- промяна в ритъма на дефекация (включително диария и запек)
- сухота в устата
- косопад
- виолетови петна по кожата
- промяна в цвета на кожата
- прекомерно потене
- сърбеж; обрив
- генерализиран обрив
- ставна болка
- мускулна болка

- мускулни крампи
- болка в гърба
- нарушено уриниране
- нощно уриниране
- често уриниране
- импотентност
- увеличаване на гърдите при мъже
- болка в гърдите
- слабост
- болка
- неразположение
- повишаване на телото
- понижаване на телото

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- обърканост

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- намален брой на белите кръвни клетки и тромбоцитите
- алергична реакция със симптоми като обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане; замаяност
- повишено ниво на кръвната захар
- повишена мускулна скованост и невъзможност за протегане
- усещане за скованост или мравучкане с усещане за парене в областта на пръстите на ръцете и краката
- сърдечен инфаркт
- неправилен сърдечен ритъм
- възпаление на кръвоносните съдове
- кашлица
- силна болка в горната част на корема
- възпаление на стомашната лигавица
- кръвене, чувствителни или раздразнени венци
- възпаление на черния дроб
- чернодробно нарушение, което може да настъпи едновременно с пожълтяване на кожата и очите или потъмняване на урината
- отклонения в чернодробните функционални тестове
- ангиоедем (затруднено дишане или преглъщане, или оток на лицето, дланите, стъпалата, очите, устните и/или езика)
- кожни реакции като зачервяване на кожата и белене на кожата, образуване на мехури по устните, очите или устата; суха кожа, обрив, сърбящ обрив
- кожен обрив с лющене или белене; обрив, зачервяване на кожата, мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, треска
- оток предимно на лицето или гърлото
- повишена чувствителност на кожата към слънце

Хидрохлоротиазид

При пациенти, приемащи самостоятелно хидрохлоротиазид са докладвани следните нежелани реакции, като честотата им не може да бъде определена от наличните данни:

Много често (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- ниски нива на калий в кръвта
- повишаване на липидите в кръвта

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- високи нива на пикочна киселина в кръвта
- ниски нива на магнезий в кръвта
- ниски нива на натрий в кръвта
- замаяност, прилошаване при изправяне
- намален апетит
- гадене и повръщане
- сърбящ обрив и други видове обрив
- неспособност за постигане или поддържане на ерекция

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- ниски нива на тромбоцитите (понякога с кървене или получаване на синини по кожата)
- високи нива на калций в кръвта
- високи нива на кръвна захар
- влошаване на диабета
- лошо настроение (депресия)
- нарушения на съня
- замаяност
- главоболие
- изтръпване или скованост
- зрителни нарушения
- неправилен сърдечен ритъм
- стомашен дискомфорт
- запек
- диария
- чернодробни нарушения, които могат да се проявят едновременно с пожълтяване на кожата и очите
- повишена чувствителност на кожата при излагане на слънце
- глюкоза в урината

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- висока температура, възпалено гърло или афти в устата, по-чести инфекции (липса или много ниски нива на белите кръвни клетки)
- бледа кожа, умора, задъх, потъмняване на урината (хемолитична анемия)
- обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане, замаяност (реакции на свръхчувствителност)
- обърканост, умора, потрепване на мускулите и спазми, ускорено дишане (хипохлоремична алкалоза)
- затруднено дишане с висока температура, кашлица, свирене на гърдите, задъх (респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток)
- силна болка в горната част на стомаха (панкреатит)
- лицев обрив, болка в ставите, мускулни нарушения, висока температура (лупус еритематодес)
- възпаление на кръвоносните съдове със симптоми като обрив, виолетово-червени петна, висока температура (васкулит)
- тежки кожни заболявания, причиняващи обрив, зачервяване, образуване на мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, повишена температура (токсична епидермална некролиза)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- слабост
- получаване на синини и тежки инфекции (апластична анемия)
- намаляване на зрението или болка в очите поради повишено налягане (възможни симптоми на остра закритоъгълна глаукома)
- сериозно кожно заболяване, което предизвиква обрив, зачервяване на кожата, получаване на мехури по устните, белене на кожата, висока температура (еритема мултиформе)
- мускулни спазми
- силно намаляване на количеството на отделената урина (възможни признаци на бъбречни нарушения или бъбречна недостатъчност), слабост (астения)
- висока температура

Ако някоя от тези реакции Ви засегне тежко, информирайте Вашия лекар. Може да се наложи да спрете приема на Rasitrio.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Rasitrio

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.

Съхранявайте таблетките Rasitrio в оригиналната опаковка, за да ги предпазите от влага и светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rasitrio

- Всяка филмирана таблетка Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg съдържа 300 mg алискирен (като фумарат), 5 mg амлодипин (като безилат) и 25 mg хидрохлоротиазид. Другите съставки са микрокристална целулоза, кросповидон, повидон, магнезиев стеарат, силициев диоксид, колоиден, безводен, хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол, талк, черен железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Rasitrio и какво съдържа опаковката

- Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg филмирани таблетки са бледооранжево-кафяви, овални таблетки с вдлъбнато релефно означение "OIO" от едната страна и "NVR" от другата страна.

Rasitrio се предлага в опаковки, съдържащи 14, 28, 56, 98 таблетки в календарни блистери. Предлага се също в групови опаковки по 98 таблетки (2 опаковки по 49) в календарни блистери.

Rasitrio се предлага в опаковки, съдържащи 30 или 90 таблетки в блистери.
Rasitrio се предлага в опаковки, съдържащи 56x1 таблетки в перфорирани еднодозови блистери.
Предлага се също в групови опаковки от 98x1 таблетки (2 опаковки от 49x1) в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

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

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 1000

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 7329 2000

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>

Листовка: информация за потребителя

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид (Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide)

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 единствено и 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.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rasitrio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rasitrio
3. Как да приемате Rasitrio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rasitrio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rasitrio и за какво се използва

Какво представлява Rasitrio

Rasitrio съдържа три активни вещества, наречени алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид. И трите активни вещества подпомагат контролирането на високото кръвно налягане (хипертония).

- Алискирен е вещество, което принадлежи към група лекарства, наречени ренинови инхибитори. Те намаляват 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; по този начин кръвното налягане се понижава.
- Хидрохлоротиазид принадлежи към група лекарства наречени тиазидни диуретици. Хидрохлоротиазид увеличава обема на отделената урина, което също 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 Rasitrio

Rasitrio се използва за лечение на високо кръвно налягане при възрастни пациенти, при които е вече постигнат контрол върху кръвното налягане с помощта на алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, приемани като отделни лекарства по едно и също време. При тези пациенти може да е от полза да приемат една таблетка, съдържаща и трите вещества.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rasitrio

Не приемайте Rasitrio

- ако сте алергични към алискирен, амлодипин, други дихидропиридинови производни (познати като калциеви антагонисти), хидрохлоротиазид, към сулфонамидни производни (лекарствени средства, които се използват за лечение на гръдни инфекции или инфекции на пикочните пътища) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако мислите, че може да сте алергични не приемайте Rasitrio и поискайте съвет от Вашия лекар;
 - ако сте получавали някоя от следните прояви на тежка алергична реакция (затруднено дишане или преглъщане или подуване на лицето, ръцете и краката, очите, устните и/или езика):
 - тежка алергична реакция при прием на алискирен;
 - наследствена тежка алергична реакция;
 - тежка алергична реакция без известна причина;
 - ако сте бременна след 3-ия месец. (По-добре да избягвате употребата на Rasitrio и в ранна бременност – вижте раздел “Бременност”);
 - ако имате сериозни чернодробни проблеми;
 - ако имате сериозни бъбречни проблеми;
 - ако не можете да отделяте урина (анурия);
 - ако имате твърде ниски нива на калий в кръвта, въпреки лечението;
 - ако имате твърде ниски нива на натрий в кръвта;
 - ако имате твърде високи нива на калций в кръвта;
 - ако имате подагра (крисали пикочна киселина в ставите);
 - 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 захарен диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
- или
- “ангиотензин II рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
 - 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 Rasitrio и информирайте Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Rasitrio:

- 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 Rasitrio и се свържете с Вашия лекар;
- 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), включително ако имате бъбречна трансплантация или стесняване, или запушване на артериите, които кръвоснабдяват бъбреците;
- ако имате нарушена бъбречна функция, Вашият лекар ще обмисли внимателно, дали Rasitrio е подходящ за Вас и може да поиска да Ви наблюдава внимателно;
- ако имате чернодробни проблеми (нарушена чернодробна функция);
- ако имате диабет (високи нива на захар в кръвта);
- ако имате високи нива на холестерол или триглицериди в кръвта;
- ако имате заболяване, наречено лупус еритематодес (наречено също “лупус” или “СЛЕ”);
- ако имате алергия или астма;
- ако взимате някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
 - или
 - “ангиотензин II рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
- ако сте на възраст 65 години или повече (вижте раздел “Старческа възраст” (възраст 65 години или повече) по-долу);
- ако имате признаци и симптоми като необичайна жажда, сухота в устата, обща слабост, сънливост, безпокойство, мускулни болки или схващане, слабост, ниско кръвно налягане, намалено отделяне на урина, гадене, повръщане или необичайно сърцебиене, които може да означават прекомерен ефект на хидрохлоротиазид (съдържащ се в Rasitrio);
- ако имате кожни реакции, като обрив след излагане на слънце;
- ако имате отслабване на зрението или болка в окото. Това може да са симптоми на повишено налягане в окото и може да се случи в рамките на часове до седмици след започване на приема на Rasitrio. Това може да доведе до трайно зрително увреждане, ако не се лекува;
- 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).

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте (или мислите, че може да сте) бременна. Rasitrio не се препоръчва по време на ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето дете, ако се употребява през този период (вижте раздел “Бременност”).

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Rasitrio при деца и юноши на възраст до 18 години.

Старческа възраст

Трябва да информирате Вашия лекар, ако сте на възраст 65 години или повече, тъй като е възможно да сте по-склонни към поява на нежелани реакции, свързани с ниско кръвно налягане (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”). Вашият лекар ще прецени внимателно, дали Rasitrio е подходящ за Вас. Ако сте на възраст 75 години или повече, Вашият лекар може по-често да проследява кръвното Ви налягане.

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 Rasitrio

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не приемайте Rasitrio и се консултирайте с Вашия лекар, 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 се лекувате с някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане, имате захарен диабет или нарушена бъбречна функция:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
 - или
 - “ангиотензин II рецепторни блокери”, като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от изброените лекарства:

- лекарства и вещества, които повишават нивото на калий в кръвта. Те включват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин;
- лекарства, които могат да намалят количеството на калия в кръвта, като диуретици (отводняващи таблетки), кортикостероиди, лаксативи, карбенолоксон, амфотерицин или пеницилин G;
- лекарства за понижаване на кръвното налягане, включително метилдопа;
- лекарства за повишаване на кръвното налягане, като норадреналин или адреналин;
- лекарства, които могат да индуцират “torsades de pointes” (неправилен сърдечен ритъм), като антиаритмици (лекарства, които се използват за лечение на сърдечни проблеми) и някои антипсихотици;
- кетоконазол, 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 принадлежащи към групата, известна като диуретици или отводняващи таблетки, които се използват за увеличаване количеството на отделяната урина, а също така и за лечение на някои сърдечни проблеми (сърдечна недостатъчност) или отоци (подуване);
- лекарства, които могат да намалят количеството на натрий в кръвта, като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични лекарства (карбамазепин);
- рифампицин, лекарство, което се използва за предотвратяване или лечение на инфекции;

- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), билково лекарство, което се използва за подобряване на настроението;
- болкоуспокояващи, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни циклооксигеназа 2 инхибитори (Cox-2 инхибитори) (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;
- литий (лекарство използвано за лечение на някои видове депресия);
- някои лаксативи;
- лекарства за лечение на подагра, като алопуринол;
- дигоксин или други дигиталисови гликозиди (лекарства, използвани за лечение на сърдечни проблеми);
- витамин D и калциеви соли;
- някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
 - или
 - “ангиотензин II рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
- лекарства за контрол на сърдечния ритъм;
- лекарства за лечение на диабет (перорални средства като метформин или инсулин);
- лекарства, които могат да повишат нивото на кръвната захар като бета блокери и диазоксид;
- стероиди;
- цитостатици (използват се за лечение на рак), като метотрексат или циклофосфамид;
- лекарства за лечение на артрит;
- лекарства, използвани за лечение на язви в хранопровода и възпаление на хранопровода (напр. карбенолоксон);
- миорелаксанти (лекарства за отпускане на мускулите, които се използват по време на операции);
- амантадин (лекарство, което се използва за лечение на болестта на Паркинсон, а също и за лечение на и предпазване от определени болести, причинени от вируси);
- антихолинергични средства (лекарства, които се използват за лечение на редица заболявания като стомашно-чревни спазми, спазъм на пикочния мехур, астма, морска болест, мускулни спазми, болест на Паркинсон и като част от лекарствата при анестезия);
- холестирамин, коlestипол или други смоли (вещества, използвани предимно за лечение на повишени нива на липидите в кръвта);
- алкохол, сънотворни и анестетици (лекарства, които позволяват пациентите да бъдат подложени на хирургични операции и други манипулации);
- йодни контрастни вещества (средства, които се използват при образни изследвания).

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, амфотерицин или пеницилин G.

Rasitrio с храна и напитки

Трябва да приемате това лекарство с лека храна веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Не трябва да приемате това лекарство едновременно със сок от грейпфрут.

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид в Rasitrio, ако консумирате алкохол по време на лечението с това лекарство е възможно да се чувствате по-замаян, в изправено положение, особено при изправяне от седнало положение.

Бременност

Не приемайте това лекарство, ако сте бременна или кърмите (вижте точка “Не приемайте Rasitrio”). 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 Rasitrio преди да забременеете и ще Ви посъветва да вземете друго лекарство вместо Rasitrio. Rasitrio 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 Rasitrio не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако имате желание да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да Ви накара да се почувствате замаяни. Ако получите този симптом не шофирайте и не работете с инструменти или машини.

3. Как да приемате Rasitrio

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 Rasitrio е една таблетка дневно.

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. Не трябва да приемате това лекарство със сок от грейпфрут.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rasitrio

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Rasitrio, незабавно се консултирайте с лекар. Може да се нуждаете от медицински грижи.

Ако сте пропуснали да приемете Rasitrio

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 почти е дошло време за следващата доза, 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 Вашия 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 Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции, докладвани при Rasitrio са:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- замаяност
- ниско кръвно налягане
- оток на ръцете, глезените и стъпалата (периферни отоци)

Информирайте вашия лекар, ако получите някой от изброени симптоми при започване на лечението:

При започване на лечението с Rasitrio могат да възникнат слабост и/или световъртеж, свързани с понижено кръвно налягане. Пациентите на възраст 65 години или повече са по-склонни към поява на нежелани реакции, свързани с ниско кръвно налягане. В клиничните проучвания ниско кръвно налягане се наблюдава по-често при пациентите, приемащи Rasitrio, отколкото при тези, приемащи само двойните комбинации алискирен/амлодипин, алискирен/хидрохлоротиазид или амлодипин/хидрохлоротиазид (вж. точка 2).

Следните, понякога сериозни нежелани реакции са били съобщавани при лекарства, съдържащи самостоятелно алискирен, амлодипин или хидрохлоротиазид.

Алискирен

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни (с неизвестна честота):

Няколко пациенти са получили такива сериозни нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души). **Ако получите някоя от следващите нежелани реакции, информирайте незабавно Вашия лекар:**

- Тежка алергична реакция със симптоми като обрив, сърбеж, оток на лицето, устните или езика, затруднено дишане, замаяност.
- Гадене, загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината или пожълтяване на кожата и очите (признаци на чернодробно нарушение).

Възможни нежелани реакции

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- диария
- ставна болка (артралгия)
- високо ниво на калий в кръвта
- замаяност

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)
- оток на дланите, глезените или стъпалата (периферни отоци)
- 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)
- ниско кръвно налягане
- сърцебиене

- кашлица
- сърбеж, сърбящ обрив (уртикария)
- повишаване на чернодробните ензими

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- тежка алергична реакция (анафилактична реакция)
- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)
- 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)

Амлодипин

При пациенти, приемащи самостоятелно амлодипин, се съобщават следните нежелани реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- сънливост
- замаяност
- главоболие (особено при започване на лечението)
- топли вълни
- стомашна болка
- гадене
- оток на глезените
- отоци
- умора
- сърцебиене

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- безсъние
- промени в настроението (включително тревожност)
- депресия
- треперене
- нарушен вкус
- временна загуба на съзнание
- понижена чувствителност на кожата
- мравучкане или пърпване
- зрелни нарушения (включително двойно виждане)
- шум в ушите
- ниско кръвно налягане
- задух
- хрема
- повръщане
- стомашен дискомфорт след нахранване
- промяна в ритъма на дефекация (включително диария и запек)
- сухота в устата
- косопад
- виолетови петна по кожата
- промяна в цвета на кожата
- прекомерно потене
- сърбеж; обрив
- генерализиран обрив
- ставна болка
- мускулна болка

- мускулни крампи
- болка в гърба
- нарушено уриниране
- нощно уриниране
- често уриниране
- импотентност
- увеличаване на гърдите при мъже
- болка в гърдите
- слабост
- болка
- неразположение
- повишаване на телото
- понижаване на телото

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- обърканост

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- намален брой на белите кръвни клетки и тромбоцитите
- алергична реакция със симптоми като обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане; замаяност
- повишено ниво на кръвната захар
- повишена мускулна скованост и невъзможност за протегане
- усещане за скованост или мравучкане с усещане за парене в областта на пръстите на ръцете и краката
- сърдечен инфаркт
- неправилен сърдечен ритъм
- възпаление на кръвоносните съдове
- кашлица
- силна болка в горната част на корема
- възпаление на стомашната лигавица
- кръвене, чувствителни или раздразнени венци
- възпаление на черния дроб
- чернодробно нарушение, което може да настъпи едновременно с пожълтяване на кожата и очите или потъмняване на урината
- отклонения в чернодробните функционални тестове
- ангиоедем (затруднено дишане или преглъщане, или оток на лицето, дланите, стъпалата, очите, устните и/или езика)
- кожни реакции като зачервяване на кожата и белене на кожата, образуване на мехури по устните, очите или устата; суха кожа, обрив, сърбящ обрив
- кожен обрив с лющене или белене; обрив, зачервяване на кожата, мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, треска
- оток предимно на лицето или гърлото
- повишена чувствителност на кожата към слънце

Хидрохлоротиазид

При пациенти, приемащи самостоятелно хидрохлоротиазид са докладвани следните нежелани реакции, като честотата им не може да бъде определена от наличните данни:

Много често (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- ниски нива на калий в кръвта
- повишаване на липидите в кръвта

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- високи нива на пикочна киселина в кръвта
- ниски нива на магнезий в кръвта
- ниски нива на натрий в кръвта
- замаяност, прилошаване при изправяне
- намален апетит
- гадене и повръщане
- сърбящ обрив и други видове обрив
- неспособност за постигане или поддържане на ерекция

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- ниски нива на тромбоцитите (понякога с кървене или получаване на синини по кожата)
- високи нива на калций в кръвта
- високи нива на кръвна захар
- влошаване на диабета
- лошо настроение (депресия)
- нарушения на съня
- замаяност
- главоболие
- изтръпване или скованост
- зрителни нарушения
- неправилен сърдечен ритъм
- стомашен дискомфорт
- запек
- диария
- чернодробни нарушения, които могат да се проявят едновременно с пожълтяване на кожата и очите
- повишена чувствителност на кожата при излагане на слънце
- глюкоза в урината

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- висока температура, възпалено гърло или афти в устата, по-чести инфекции (липса или много ниски нива на белите кръвни клетки)
- бледа кожа, умора, задух, потъмняване на урината (хемолитична анемия)
- обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане, замаяност (реакции на свръхчувствителност)
- обърканост, умора, потрепване на мускулите и спазми, ускорено дишане (хипохлоремична алкалоза)
- затруднено дишане с висока температура, кашлица, свирене на гърдите, задух (респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток)
- силна болка в горната част на стомаха (панкреатит)
- лицев обрив, болка в ставите, мускулни нарушения, висока температура (лупус еритематодес)
- възпаление на кръвоносните съдове със симптоми като обрив, виолетово-червени петна, висока температура (васкулит)
- тежки кожни заболявания, причиняващи обрив, зачервяване, образуване на мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, повишена температура (токсична епидермална некролиза)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- слабост
- получаване на синини и тежки инфекции (апластична анемия)
- намаляване на зрението или болка в очите поради повишено налягане (възможни симптоми на остра закритоъгълна глаукома)
- сериозно кожно заболяване, което предизвиква обрив, зачервяване на кожата, получаване на мехури по устните, белене на кожата, висока температура (еритема мултиформе)
- мускулни спазми
- силно намаляване на количеството на отделената урина (възможни признаци на бъбречни нарушения или бъбречна недостатъчност), слабост (астения)
- висока температура

Ако някоя от тези реакции Ви засегне тежко, информирайте Вашия лекар. Може да се наложи да спрете приема на Rasitrio.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Rasitrio

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.

Съхранявайте таблетките Rasitrio в оригиналната опаковка, за да ги предпазите от влага и светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rasitrio

- Всяка филмирана таблетка Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg съдържа 300 mg алискирен (като фумарат), 10 mg амлодипин (като безилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид. Другите съставки са микрокристална целулоза, кросповидон, повидон, магнезиев стеарат, силициев диоксид, колоидален, безводен, хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол, талк, червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172).

Как изглежда Rasitrio и какво съдържа опаковката

- Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg филмирани таблетки са светлочервени, овални таблетки с вдлъбнато релефно означение “UIU” от едната страна и “NVR” от другата страна.

Rasitrio се предлага в опаковки, съдържащи 14, 28, 56, 98 таблетки в календарни блистери. Предлага се също в групови опаковки по 98 таблетки (2 опаковки по 49) в календарни блистери.

Rasitrio се предлага в опаковки, съдържащи 30 или 90 таблетки в блистери.
Rasitrio се предлага в опаковки, съдържащи 56x1 таблетки в перфорирани еднодозови блистери.
Предлага се също в групови опаковки от 98x1 таблетки (2 опаковки от 49x1) в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

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

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 1000

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 7329 2000

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>

Листовка: информация за потребителя

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/амлодипин/хидрохлоротиазид (Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide)

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 единствено и 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.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rasitrio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rasitrio
3. Как да приемате Rasitrio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rasitrio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rasitrio и за какво се използва

Какво представлява Rasitrio

Rasitrio съдържа три активни вещества, наречени алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид. И трите активни вещества подпомагат контролирането на високото кръвно налягане (хипертония).

- Алискирен е вещество, което принадлежи към група лекарства, наречени ренинови инхибитори. Те намаляват количеството на произведения 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; по този начин кръвното налягане се понижава.
- Хидрохлоротиазид принадлежи към група лекарства наречени тиазидни диуретици. Хидрохлоротиазид увеличава обема на отделената урина, което също 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 Rasitrio

Rasitrio се използва за лечение на високо кръвно налягане при възрастни пациенти, при които е вече постигнат контрол върху кръвното налягане с помощта на алискирен, амлодипин и хидрохлоротиазид, приемани като отделни лекарства по едно и също време. При тези пациенти може да е от полза да приемат една таблетка, съдържаща и трите вещества.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rasitrio

Не приемайте Rasitrio

- ако сте алергични към алискирен, амлодипин, други дихидропиридинови производни (познати като калциеви антагонисти), хидрохлоротиазид, към сулфонамидни производни (лекарствени средства, които се използват за лечение на гръдни инфекции или инфекции на пикочните пътища) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако мислите, че може да сте алергични не приемайте Rasitrio и поискайте съвет от Вашия лекар;
- ако сте получавали някоя от следните прояви на тежка алергична реакция (затруднено дишане или преглъщане или подуване на лицето, ръцете и краката, очите, устните и/или езика):
 - тежка алергична реакция при прием на алискирен;
 - наследствена тежка алергична реакция;
 - тежка алергична реакция без известна причина;
- ако сте бременна след 3-ия месец. (По-добре да избягвате употребата на Rasitrio и в ранна бременност – вижте раздел “Бременност”);
- ако имате сериозни чернодробни проблеми;
- ако имате сериозни бъбречни проблеми;
- ако не можете да отделяте урина (анурия);
- ако имате твърде ниски нива на калий в кръвта, въпреки лечението;
- ако имате твърде ниски нива на натрий в кръвта;
- ако имате твърде високи нива на калций в кръвта;
- ако имате подагра (крисали пикочна киселина в ставите);
- 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 захарен диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
- или
- “ангиотензин II рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
- 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 Rasitrio и информирайте Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Rasitrio:

- 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 Rasitrio и се свържете с Вашия лекар;
- 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), включително ако имате бъбречна трансплантация или стесняване, или запушване на артериите, които кръвоснабдяват бъбреците;
- ако имате нарушена бъбречна функция, Вашият лекар ще обмисли внимателно, дали Rasitrio е подходящ за Вас и може да поиска да Ви наблюдава внимателно;
- ако имате чернодробни проблеми (нарушена чернодробна функция);
- ако имате диабет (високи нива на захар в кръвта);
- ако имате високи нива на холестерол или триглицериди в кръвта;
- ако имате заболяване, наречено лупус еритематодес (наречено също “лупус” или “СЛЕ”);
- ако имате алергия или астма;
- ако взимате някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
 - или
 - “ангиотензин II рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
- ако сте на възраст 65 години или повече (вижте раздел “Старческа възраст” (възраст 65 години или повече) по-долу);
- ако имате признаци и симптоми като необичайна жажда, сухота в устата, обща слабост, сънливост, безпокойство, мускулни болки или схващане, слабост, ниско кръвно налягане, намалено отделяне на урина, гадене, повръщане или необичайно сърцебиене, които може да означават прекомерен ефект на хидрохлоротиазид (съдържащ се в Rasitrio);
- ако имате кожни реакции, като обрив след излагане на слънце;
- ако имате отслабване на зрението или болка в окото. Това може да са симптоми на повишено налягане в окото и може да се случи в рамките на часове до седмици след започване на приема на Rasitrio. Това може да доведе до трайно зрително увреждане, ако не се лекува;
- 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).

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте (или мислите, че може да сте) бременна. Rasitrio не се препоръчва по време на ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето дете, ако се употребява през този период (вижте раздел “Бременност”).

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Rasitrio при деца и юноши на възраст до 18 години.

Старческа възраст

Трябва да информирате Вашия лекар, ако сте на възраст 65 години или повече, тъй като е възможно да сте по-склонни към поява на нежелани реакции, свързани с ниско кръвно налягане (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”). Вашият лекар ще прецени внимателно, дали Rasitrio е подходящ за Вас. Ако сте на възраст 75 години или повече, Вашият лекар може по-често да проследява кръвното Ви налягане.

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 Rasitrio

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не приемайте Rasitrio и се консултирайте с Вашия лекар, 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 се лекувате с някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане, имате захарен диабет или нарушена бъбречна функция:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
 - или
 - “ангиотензин II рецепторни блокери”, като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от изброените лекарства:

- лекарства и вещества, които повишават нивото на калий в кръвта. Те включват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин;
- лекарства, които могат да намалят количеството на калия в кръвта, като диуретици (отводняващи таблетки), кортикостероиди, лаксативи, карбенолоксон, амфотерицин или пеницилин G;
- лекарства за понижаване на кръвното налягане, включително метилдопа;
- лекарства за повишаване на кръвното налягане, като норадреналин или адреналин;
- лекарства, които могат да индуцират “torsades de pointes” (неправилен сърдечен ритъм), като антиаритмици (лекарства, които се използват за лечение на сърдечни проблеми) и някои антипсихотици;
- кетоконазол, 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 принадлежащи към групата, известна като диуретици или отводняващи таблетки, които се използват за увеличаване количеството на отделяната урина, а също така и за лечение на някои сърдечни проблеми (сърдечна недостатъчност) или отоци (подуване);
- лекарства, които могат да намалят количеството на натрий в кръвта, като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични лекарства (карбамазепин);
- рифампицин, лекарство, което се използва за предотвратяване или лечение на инфекции;

- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), билково лекарство, което се използва за подобряване на настроението;
- болкоуспокояващи, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни циклооксигеназа 2 инхибитори (Cox-2 инхибитори) (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;
- литий (лекарство използвано за лечение на някои видове депресия);
- някои лаксативи;
- лекарства за лечение на подагра, като алопуринол;
- дигоксин или други дигиталисови гликозиди (лекарства, използвани за лечение на сърдечни проблеми);
- витамин D и калциеви соли;
- някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
 - или
 - “ангиотензин II рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
- лекарства за контрол на сърдечния ритъм;
- лекарства за лечение на диабет (перорални средства като метформин или инсулин);
- лекарства, които могат да повишат нивото на кръвната захар като бета блокери и диазоксид;
- стероиди;
- цитостатици (използват се за лечение на рак), като метотрексат или циклофосфамид;
- лекарства за лечение на артрит;
- лекарства, използвани за лечение на язви в хранопровода и възпаление на хранопровода (напр. карбенолоксон);
- миорелаксанти (лекарства за отпускане на мускулите, които се използват по време на операции);
- амантадин (лекарство, което се използва за лечение на болестта на Паркинсон, а също и за лечение на и предпазване от определени болести, причинени от вируси);
- антихолинергични средства (лекарства, които се използват за лечение на редица заболявания като стомашно-чревни спазми, спазъм на пикочния мехур, астма, морска болест, мускулни спазми, болест на Паркинсон и като част от лекарствата при анестезия);
- холестирамин, коlestипол или други смоли (вещества, използвани предимно за лечение на повишени нива на липидите в кръвта);
- алкохол, сънотворни и анестетици (лекарства, които позволяват пациентите да бъдат подложени на хирургични операции и други манипулации);
- йодни контрастни вещества (средства, които се използват при образни изследвания).

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, амфотерицин или пеницилин G.

Rasitrio с храна и напитки

Трябва да приемате това лекарство с лека храна веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Не трябва да приемате това лекарство едновременно със сок от грейпфрут.

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид в Rasitrio, ако консумирате алкохол по време на лечението с това лекарство е възможно да се чувствате по-замаян, в изправено положение, особено при изправяне от седнало положение.

Бременност

Не приемайте това лекарство, ако сте бременна или кърмите (вижте точка “Не приемайте Rasitrio”). 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 Rasitrio преди да забременеете и ще Ви посъветва да вземете друго лекарство вместо Rasitrio. Rasitrio 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 Rasitrio не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако имате желание да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да Ви накара да се почувствате замаяни. Ако получите този симптом не шофирайте и не работете с инструменти или машини.

3. Как да приемате Rasitrio

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 Rasitrio е една таблетка дневно.

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. Не трябва да приемате това лекарство със сок от грейпфрут.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rasitrio

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Rasitrio, незабавно се консултирайте с лекар. Може да се нуждаете от медицински грижи.

Ако сте пропуснали да приемете Rasitrio

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 почти е дошло време за следващата доза, 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 Вашия 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 Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции, докладвани при Rasitrio са:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- замаяност
- ниско кръвно налягане
- оток на ръцете, глезените и стъпалата (периферни отоци)

Информирайте вашия лекар, ако получите някой от изброени симптоми при започване на лечението:

При започване на лечението с Rasitrio могат да възникнат слабост и/или световъртеж, свързани с понижено кръвно налягане. Пациентите на възраст 65 години или повече са по-склонни към поява на нежелани реакции, свързани с ниско кръвно налягане. В клиничните проучвания ниско кръвно налягане се наблюдава по-често при пациентите, приемащи Rasitrio, отколкото при тези, приемащи само двойните комбинации алискирен/амлодипин, алискирен/хидрохлоротиазид или амлодипин/хидрохлоротиазид (вж. точка 2).

Следните, понякога сериозни нежелани реакции са били съобщавани при лекарства, съдържащи самостоятелно алискирен, амлодипин или хидрохлоротиазид.

Алискирен

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни (с неизвестна честота):

Няколко пациенти са получили такива сериозни нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души). **Ако получите някоя от следващите нежелани реакции, информирайте незабавно Вашия лекар:**

- Тежка алергична реакция със симптоми като обрив, сърбеж, оток на лицето, устните или езика, затруднено дишане, замаяност.
- Гадене, загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината или пожълтяване на кожата и очите (признаци на чернодробно нарушение).

Възможни нежелани реакции

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- диария
- ставна болка (артралгия)
- високо ниво на калий в кръвта
- замаяност

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)
- оток на дланите, глезените или стъпалата (периферни отоци)
- 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)
- ниско кръвно налягане
- сърцебиене

- кашлица
- сърбеж, сърбящ обрив (уртикария)
- повишаване на чернодробните ензими

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- тежка алергична реакция (анафилактична реакция)
- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)
- 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)

Амлодипин

При пациенти, приемащи самостоятелно амлодипин, се съобщават следните нежелани реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- сънливост
- замаяност
- главоболие (особено при започване на лечението)
- топли вълни
- стомашна болка
- гадене
- оток на глезените
- отоци
- умора
- сърцебиене

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- безсъние
- промени в настроението (включително тревожност)
- депресия
- треперене
- нарушен вкус
- временна загуба на съзнание
- понижена чувствителност на кожата
- мравучкане или пърпване
- зрелни нарушения (включително двойно виждане)
- шум в ушите
- ниско кръвно налягане
- задух
- хрема
- повръщане
- стомашен дискомфорт след нахранване
- промяна в ритъма на дефекация (включително диария и запек)
- сухота в устата
- косопад
- виолетови петна по кожата
- промяна в цвета на кожата
- прекомерно потене
- сърбеж; обрив
- генерализиран обрив
- ставна болка
- мускулна болка

- мускулни крампи
- болка в гърба
- нарушено уриниране
- нощно уриниране
- често уриниране
- импотентност
- увеличаване на гърдите при мъже
- болка в гърдите
- слабост
- болка
- неразположение
- повишаване на телото
- понижаване на телото

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- обърканост

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- намален брой на белите кръвни клетки и тромбоцитите
- алергична реакция със симптоми като обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане; замаяност
- повишено ниво на кръвната захар
- повишена мускулна скованост и невъзможност за протегане
- усещане за скованост или мравучкане с усещане за парене в областта на пръстите на ръцете и краката
- сърдечен инфаркт
- неправилен сърдечен ритъм
- възпаление на кръвоносните съдове
- кашлица
- силна болка в горната част на корема
- възпаление на стомашната лигавица
- кръвене, чувствителни или раздразнени венци
- възпаление на черния дроб
- чернодробно нарушение, което може да настъпи едновременно с пожълтяване на кожата и очите или потъмняване на урината
- отклонения в чернодробните функционални тестове
- ангиоедем (затруднено дишане или преглъщане, или оток на лицето, дланите, стъпалата, очите, устните и/или езика)
- кожни реакции като зачервяване на кожата и белене на кожата, образуване на мехури по устните, очите или устата; суха кожа, обрив, сърбящ обрив
- кожен обрив с лющене или белене; обрив, зачервяване на кожата, мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, треска
- оток предимно на лицето или гърлото
- повишена чувствителност на кожата към слънце

Хидрохлоротиазид

При пациенти, приемащи самостоятелно хидрохлоротиазид са докладвани следните нежелани реакции, като честотата им не може да бъде определена от наличните данни:

Много често (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- ниски нива на калий в кръвта
- повишаване на липидите в кръвта

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- високи нива на пикочна киселина в кръвта
- ниски нива на магнезий в кръвта
- ниски нива на натрий в кръвта
- замаяност, прилошаване при изправяне
- намален апетит
- гадене и повръщане
- сърбящ обрив и други видове обрив
- неспособност за постигане или поддържане на ерекция

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- ниски нива на тромбоцитите (понякога с кървене или получаване на синини по кожата)
- високи нива на калций в кръвта
- високи нива на кръвна захар
- влошаване на диабета
- лошо настроение (депресия)
- нарушения на съня
- замаяност
- главоболие
- изтръпване или скованост
- зрителни нарушения
- неправилен сърдечен ритъм
- стомашен дискомфорт
- запек
- диария
- чернодробни нарушения, които могат да се проявят едновременно с пожълтяване на кожата и очите
- повишена чувствителност на кожата при излагане на слънце
- глюкоза в урината

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- висока температура, възпалено гърло или афти в устата, по-чести инфекции (липса или много ниски нива на белите кръвни клетки)
- бледа кожа, умора, задъх, потъмняване на урината (хемолитична анемия)
- обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане, замаяност (реакции на свръхчувствителност)
- обърканост, умора, потрепване на мускулите и спазми, ускорено дишане (хипохлоремична алкалоза)
- затруднено дишане с висока температура, кашлица, свирене на гърдите, задъх (респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток)
- силна болка в горната част на стомаха (панкреатит)
- лицев обрив, болка в ставите, мускулни нарушения, висока температура (лупус еритематодес)
- възпаление на кръвоносните съдове със симптоми като обрив, виолетово-червени петна, висока температура (васкулит)
- тежки кожни заболявания, причиняващи обрив, зачервяване, образуване на мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, повишена температура (токсична епидермална некролиза)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- слабост
- получаване на синини и тежки инфекции (апластична анемия)
- намаляване на зрението или болка в очите поради повишено налягане (възможни симптоми на остра закритоъгълна глаукома)
- сериозно кожно заболяване, което предизвиква обрив, зачервяване на кожата, получаване на мехури по устните, белене на кожата, висока температура (еритема мултиформе)
- мускулни спазми
- силно намаляване на количеството на отделената урина (възможни признаци на бъбречни нарушения или бъбречна недостатъчност), слабост (астения)
- висока температура

Ако някоя от тези реакции Ви засегне тежко, информирайте Вашия лекар. Може да се наложи да спрете приема на Rasitrio.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Rasitrio

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.

Съхранявайте таблетките Rasitrio в оригиналната опаковка, за да ги предпазите от влага и светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rasitrio

- Всяка филмирана таблетка Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg съдържа 300 mg алискирен (като фумарат), 10 mg амлодипин (като безилат) и 25 mg хидрохлоротиазид. Другите съставки са микрокристална целулоза, кросповидон, повидон, магнезиев стеарат, силициев диоксид, колоиден, безводен, хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол, талк, черен железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Rasitrio и какво съдържа опаковката

- Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg филмирани таблетки са кафяви, овални таблетки с вдлъбнато релефно означение "VIV" от едната страна и "NVR" от другата.

Rasitrio се предлага в опаковки, съдържащи 14, 28, 56, 98 таблетки в календарни блистери. Предлага се също в групови опаковки по 98 таблетки (2 опаковки по 49) в календарни блистери.

Rasitrio се предлага в опаковки, съдържащи 30 или 90 таблетки в блистери.
Rasitrio се предлага в опаковки, съдържащи 56x1 таблетки в перфорирани еднодозови блистери.
Предлага се също в групови опаковки от 98x1 таблетки (2 опаковки от 49x1) в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

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

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 100

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 7329 200

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>