

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική), 5 mg αμλοδιπίνη (ως βεσυλική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Βιολετί λευκό, ωοειδές, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα, με εντυπωμένο το «YIY» στη μία πλευρά και το «NVR» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rasitrio ενδείκνυται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης ως θεραπεία αντικατάστασης σε ενήλικους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση ρυθμίζεται επαρκώς με το συνδυασμό αλισκιρένης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης χορηγούμενα παράλληλα στο ίδιο επίπεδο δόσης όπως στο συνδυασμό.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Rasitrio είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη από ξεχωριστά δισκία χορηγούμενα παράλληλα, την ίδια ώρα της ημέρας μπορεί να αλλάξουν θεραπεία σε ένα δισκίο με συνδυασμό σταθερών δόσεων, το Rasitrio, που περιέχει τις ίδιες δόσεις με τα ξεχωριστά δισκία.

Ο συνδυασμός σταθερών δόσεων θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αφού τεκμηριωθεί μια σταθερή δράση των μεμονωμένων συστατικών, χορηγούμενα παράλληλα, μετά από τιτλοποίηση της δόσης. Η δόση πρέπει να είναι εξατομικευμένη και προσαρμοσμένη ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

Υπάρχουν δεδομένα για αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με υπόταση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω που λαμβάνουν Rasitrio. Για το λόγο αυτό, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγείται Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της αλισκιρένης σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι 150 mg. Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης στην πλειονότητα των ηλικιωμένων ασθενών αυξάνοντας την δόση στα 300 mg.

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω

Υπάρχουν διαθέσιμα πολύ περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερους (βλ. παράγραφο 5.2). Η χρήση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς για τους οποίους ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης έχει τεκμηριωθεί για τον ελεύθερο συνδυασμό αλυσκινένης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης που χορηγούνται παράλληλα χωρίς συνοδά θέματα ασφάλειας, ιδιαίτερα υπόταση. Συνιστάται αυξημένη προσοχή, συμπεριλαμβανομένης και της πιο συχνής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² και 59-30 ml/min/1,73 m², αντίστοιχα) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης, το Rasitrio αντενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με ανουρία και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Η ταυτόχρονη χρήση του Rasitrio με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ) ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με προϊούσα ηπατική νόσο. Δεν έχουν καθοριστεί δοσολογικές συστάσεις για την αμλοδιπίνη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Rasitrio σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Το Rasitrio πρέπει να λαμβάνεται με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να παίρνετε χυμό γκρέιπφρουτ μαζί με το Rasitrio (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε άλλα διυδροπυριδινικά παράγωγα ή σε άλλες ουσίες προερχόμενες από τη σουλφοναμίδα.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος με αλυσκινένη.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).
- Ανουρία.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Υπονατριαιμία, υπερασβεστιαϊμία, συμπτωματική υπερουριχαιμία και ανθεκτική στη θεραπεία υποκαλιαιμία.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
- Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση αλυσκινένης με κυκλοσπορίνη και ιτρακοναζόλη, δύο πολύ ισχυρούς αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) και άλλους ισχυρούς αναστολείς της P-gr (π.χ. κινιδίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).
- Η ταυτόχρονη χρήση αλυσκινένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.1).

- Σοβαρή υπόταση.
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας).
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ. υψηλός βαθμός αορτικής στένωσης).
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικές

Σε περίπτωση σοβαρής και επιμένουσας διάρροιας, η θεραπεία με Rasitrio θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Όπως και με οποιοδήποτε αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Συμπτωματική υπόταση συνέβη με υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση που έλαβαν θεραπεία με Rasitrio από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν διπλό συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης, αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης ή αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης.

Μπορεί να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη σε ασθενείς, αλλά είναι πιθανότερες σε ασθενείς με αλλεργία και άσθμα.

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Έχει αναφερθεί ότι τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, προκαλούν εξάρσεις ή ενεργοποιούν το συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης σε υπερτασική κρίση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Σε ευαίσθητα άτομα, έχουν αναφερθεί υπόταση, συγκοπή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερκαλιαιμία και αλλαγές στη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), ειδικά εάν συνδυάζονται φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου δε συνιστάται ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, συνδυάζοντας αλισκιρένη με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) ή αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AYA). Πρέπει να ασκείται στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, της νεφρικής λειτουργίας και των ηλεκτρολυτών εάν η συγχρόνηση κρίνεται απολύτως απαραίτητη.

Η χρήση της αλισκιρένης σε συνδυασμό με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω. Συμπτωματική υπόταση συνέβη με υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση που έλαβαν θεραπεία με Rasitrio από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν διπλό συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης, αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης ή αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης. Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω, είναι πιο ευάλωτοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με υπόταση μετά από θεραπεία με Rasitrio. (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω

Υπάρχουν διαθέσιμα πολύ περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τη χρήση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω. Συνιστάται αυξημένη προσοχή, συμπεριλαμβανομένης και της πιο συχνής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη θνησιμότητα.

Δεν διατίθενται δεδομένα για την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα για το Rasitrio σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 5.1).

Η αλίσκικρένη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια υπό θεραπεία με φουροσεμίδα ή τορασεμίδα (βλ. παράγραφο 4.5).

Κίνδυνος συμπτωματικής υπότασης

Μπορεί να παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με Rasitrio στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ασθενείς με σημαντική υποογκαιμία ή ασθενείς με απώλεια άλατος (π.χ. αυτοί που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών) ή
- Συνδυασμένη χρήση της αλίσκικρένης με άλλους παράγοντες που δρουν στο ΣΡΑΑ.

Η υποογκαιμία ή η απώλεια άλατος πρέπει να διορθώνονται πριν την χορήγηση του Rasitrio ή η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Διαταραχή ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Η θεραπεία με Rasitrio θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας και οποιασδήποτε συνυπάρχουσας υπομαγνησιαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υποκαλιαιμίας ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υποκαλιαιμία. Τα θειαζιδικά διουρητικά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με καταστάσεις στις οποίες εμφανίζεται αυξημένη απώλεια καλίου, για παράδειγμα νεφροπάθειες με απώλεια άλατος και προνεφρική (καρδιογενή) νεφρική δυσλειτουργία. Αν η υποκαλιαιμία αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με την υδροχλωροθειαζίδη το Rasitrio θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι τη διόρθωση και σταθεροποίηση των επιπέδων του καλίου.

Μπορεί να αναπτυχθεί υποκαλιαιμία με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών. Ο κίνδυνος εμφάνισης υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ασθενείς που παρουσιάζουν ταχεία διούρηση, ασθενείς με ανεπαρκή πρόσληψη ηλεκτρολυτών από το στόμα και ασθενείς που λαμβάνουν συγχωρηγούμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Αντιθέτως, κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις του καλίου ορού με την αλίσκικρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο ΣΡΑΑ ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχωρήγηση. Η ταυτόχρονη χρήση της αλίσκικρένης με AMEA ή ΑΥΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3, 4.5 και 4.8).

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορούν να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υπονατρίαμίας και υποχλωραιμικής αλκάλωσης ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υπονατρίαμία. Έχει παρατηρηθεί υπονατρίαμία, συνοδευόμενη από νευρολογικά συμπτώματα (ναυτία, προοδευτικό αποπροσανατολισμό, απάθεια). Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της προϋπάρχουσας υπονατρίαμίας. Σε περίπτωση που αναπτύσσεται σοβαρή ή ταχεία υπονατρίαμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rasitrio, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί μέχρι η νατρίαμία να φτάσει στα φυσιολογικά επίπεδα.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά για διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα του καλίου, νατρίου και μαγνησίου.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεσταιμία και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προϋπάρχουσας υπερασβεσταιμίας. Το Rasitrio θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεσταιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεσταιμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπούν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το Rasitrio θα μείωνε ή θα προλάμβανε την προκαλούμενη από διουρητικά υπονατρίαemia. Η έλλειψη χλωρίου είναι γενικά ήπια και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την αζωθαιμία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Όταν το Rasitrio χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών ορού συμπεριλαμβανομένου του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ή $1,70 \text{ mg/dl}$ σε γυναίκες και $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ή $2,00 \text{ mg/dl}$ σε άνδρες ή/και εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), με ιστορικό νεφρικής κάθαρσης, νεφρωσικού συνδρόμου ή νεφραγγειακής υπέρτασης. Το Rasitrio αντενδείκνυται σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ή ανουρία (βλ. παραγράφους 4.2. και 4.3). Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Αναφορικά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στα ΣΡΑΑ, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Rasitrio παρουσία καταστάσεων που προδιαθέτουν για νεφρική δυσλειτουργία όπως υποογκαιμία (π.χ. λόγω της απώλειας αίματος, σοβαρής ή παρατεταμένης διάρροιας, συνεχόμενου εμέτου, κ.λπ.), καρδιακή νόσος, ηπατική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης ή νεφρική νόσος. Η ταυτόχρονη χρήση της αλισκιρένης με AMEA ή AYA αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου που λάμβαναν αλισκιρένη, έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας. Σε περίπτωση που εμφανιστούν οποιαδήποτε σημάδια νεφρικής ανεπάρκειας, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η αλισκιρένη.

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού και, επομένως, απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rasitrio αντενδείκνυται σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή με προϊούσα ηπατική νόσο (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Η ημιπερίοδος ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας και οι τιμές της AUC είναι υψηλότερες. Η συνιστώμενη δοσολογία στους ασθενείς αυτούς δεν έχει ακόμη καθοριστεί.

Στένωση της αορτής και της μιτροειδούς, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλα αγγειοδιασταλτικά, εφιστάται ιδιαίτερα η προσοχή κατά τη χρήση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.

Μεταβολικές επιδράσεις και επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα

Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη και να αυξήσουν τα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος στον ορό. Σε διαβητικούς ασθενείς, ενδέχεται να απαιτηθούν αναπροσαρμογές της δόσης της ινσουλίνης ή των λαμβανόμενων από το στόμα υπογλυκαιμικών παραγόντων κατά τη θεραπεία με Rasitrio. Η ταυτόχρονη χρήση του Rasitrio με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (βλ. παράγραφο 4.3).

Λόγω του συστατικού υδροχλωροθειαζίδης, το Rasitrio αντενδείκνυται σε συμπτωματική υπερουριχαιμία (βλ. παράγραφο 4.3). Η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού λόγω της μειωμένης κάθαρσης του ουρικού οξέος και μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει υπερουριχαιμία καθώς και να επισπεύσει την εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας σε ευαίσθητους ασθενείς.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεσταιμία και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προϋπάρχουσας υπερασβεσταιμίας. Το Rasitrio θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεσταιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεσταιμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακόπτονται πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Στένωση των νεφρικών αρτηριών

Δεν υπάρχουν κλινικά ελεγχόμενα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Rasitrio σε ασθενείς με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών, ή στένωση σε μονήρες νεφρό. Ωστόσο, όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος για νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας χρησιμοποιούν αλισκιρένη. Επομένως απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν εμφανιστεί νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις και αγγειοοίδημα

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν παρατηρηθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις στη θεραπεία με αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.8). Όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα) σε ασθενείς που χρησιμοποιούν την αλισκιρένη.

Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης) (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί αγγειοοίδημα ή αντιδράσεις όμοιες του αγγειοοιδήματος όταν συγχρησιμοποιείται η αλισκιρένη με ΑΜΕΑ ή/και ΑΥΑ (βλ. παράγραφο 4.8).

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερευαισθησία.

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αλισκιρένη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Επομένως χρειάζεται προσοχή όταν συνταγογραφείται η αλισκιρένη σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8) ειδικά στην έναρξη της θεραπείας.

Εάν εμφανιστούν αναφυλακτικές αντιδράσεις ή αγγειοοίδημα, το Rasitrio θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να παρέχεται κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση μέχρι να υπάρχει πλήρης και επιβεβαιωμένη εξάλειψη των σημείων και συμπτωμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν στο γιατρό τους οποιαδήποτε σημεία υποδηλώνουν αλλεργικές αντιδράσεις, ιδιαίτερα δυσκολίες στην αναπνοή ή την κατάποση, οίδημα στο πρόσωπο, στα άκρα, στα μάτια, στα χείλη ή τη γλώσσα. Όταν υπάρχει προσβολή στη γλώσσα, στη γλωττίδα ή στον λάρυγγα θα πρέπει να χορηγηθεί αδρεναλίνη. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να παρέχονται τα απαραίτητα μέτρα για να διατηρηθούν ανοιχτές οι δίοδοι αέρα.

Φωτοευαισθησία

Με θειαζιδικά διουρητικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που παρουσιαστεί φωτοευαισθησία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rasitrio συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εάν κριθεί απαραίτητη η εκ νέου χορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προστασία περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή UVA.

Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Η υδροχλωροθειαζίδη, μια σουλφοναμίδα, έχει συσχετιστεί με μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση που έχει σαν αποτέλεσμα οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία εμφάνιση μειωμένης οπτικής οξύτητας, οφθαλμικό πόνο και κατά κανόνα εμφανίζονται μέσα σε λίγες ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Το μη θεραπευμένο οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζίδης όσο το δυνατόν ταχύτερα. Έγκαιρη ιατρική ή χειρουργική θεραπεία μπορεί να χρειαστεί αν η οξεία γλαυκώματι πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέως γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας στις σουλφοναμίδες ή την πενικιλίνη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις του Rasitrio

Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με υπέρταση δεν έδειξε κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση σταθερής κατάστασης (AUC) και στη C_{max} της αλισκιρένης, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες διπλές θεραπείες.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου στον ορό: Η καλιοδιουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μετριάξει το καλιοσυντηρητικό αποτέλεσμα της αλισκιρένης. Ωστόσο, αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμενόταν να ισχυροποιείται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που συσχετίζονται με την απώλεια καλίου και την υποκαλιαιμία (π.χ. λοιπά καλιουρητικά διουρητικά, κορτικοστεροειδή, καθαρτικά, αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH), αμφοτερικίνη, καρβενοξολόνη, νατριούχος πενικιλίνη G, παράγωγα σαλικυλικού οξέος). Αντιθέτως, η συγχρήγηση άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ΣΡΑΑ, των ΜΣΑΦ ή των παραγόντων που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου του ορού. Εάν η συγχρήγηση με έναν παράγοντα που επηρεάζει τα επίπεδα καλίου στον ορό θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται προσοχή. Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) και δε συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού: Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού όταν το Rasitrio χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδος, αντιαρρυθμικά).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), περιλαμβανομένων εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2 αναστολείς), ακετυλοσαλικυλικού οξέος και μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ: Όπως και με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης. Τα ΜΣΑΦ μπορούν επίσης να μειώσουν το διουρητικό και αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της υδροχλωροθειαζίδης.

Σε ορισμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία (αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς) η χορήγηση αλισκιρένης και υδροχλωροθειαζίδης ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση του Rasitrio με ένα ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αλισκιρένης

Αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)

- Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

- Ισχυροί αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)

Μία μελέτη αλληλεπίδρασης με μια μοναδική δόση φαρμάκου σε υγιείς εθελοντές έχει δείξει ότι η κυκλοσπορίνη (200 και 600 mg) αυξάνει την C_{max} της αλισκιρένης 75 mg κατά 2,5-φορές περίπου και την AUC κατά 5-φορές περίπου. Η αύξηση μπορεί να είναι μεγαλύτερη με υψηλότερες δόσεις αλισκιρένης. Σε υγιείς εθελοντές, η ιτρακοναζόλη (100 mg) αυξάνει την AUC και την C_{max} της αλισκιρένης (150 mg) μέχρι 6,5-φορές και 5,8-φορές, αντίστοιχα. Επομένως, αντενδείκνυται η συγχορήγηση της αλισκιρένης με ισχυρούς αναστολείς της P-gp (βλ. παράγραφο 4.3).

Δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2)

- Χυμός γκρέιπφρουτ

Η χορήγηση χυμού γκρέιπφρουτ μαζί με αλισκιρένη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC και της C_{max} της αλισκιρένης. Η συγχορήγηση με αλισκιρένη 150 mg οδήγησε σε μείωση 61% της AUC της αλισκιρένης και η συγχορήγηση με αλισκιρένη 300 mg οδήγησε σε μείωση 38% της AUC της αλισκιρένης. Αυτή η μείωση πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή που προκαλεί ο χυμός γκρέιπφρουτ στην διαμεσολαβούμενη μέσω πολυπεπτιδίων που μεταφέρουν οργανικά ανιόντα πρόσληψη της αλισκιρένης μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επομένως, λόγω του κινδύνου της θεραπευτικής αποτυχίας, ο χυμός γκρέιπφρουτ δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το Rasitrio.

Απαιτείται προσοχή σε συγχορήγηση

- Αλληλεπιδράσεις της P-gp

Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύριο εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης. Η ριφαμικίνη, η οποία είναι επαγωγέας της P-gp, μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης κατά περίπου 50% σε μια κλινική μελέτη. Άλλοι επαγωγείς της P-gp (St. John's wort [βαλσαμόχορτο]) μπορεί να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης. Μολονότι αυτό δεν έχει διερευνηθεί για την αλισκιρένη, είναι επίσης γνωστό ότι η P-gp ελέγχει την πρόσληψη διαφόρων υποστρωμάτων από τους ιστούς και οι αναστολείς της P-gp μπορούν να αυξήσουν το κλάσμα της συγκέντρωσης στους ιστούς προς τη συγκέντρωση στο πλάσμα. Επομένως, οι αναστολείς της P-gp μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του φαρμάκου στους ιστούς περισσότερο από ότι τα επίπεδα στο πλάσμα. Η πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις με το φάρμακο στο P-gp σημείο φαίνεται να εξαρτάται από το βαθμό αναστολής αυτού του μεταφορέα.

- *Ηπιοι αναστολείς της P-gp*

Η συγχορήγηση κετοκοναζόλης (200 mg) ή βεραπαμίλης (240 mg) με αλισκιρένη (300 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 76% ή 97% στην AUC της αλισκιρένης, αντίστοιχα. Η αλλαγή στα επίπεδα του πλάσματος της αλισκιρένης κατά την παρουσία της κετοκοναζόλης ή βεραπαμίλης αναμένεται να είναι μέσα στα όρια τα οποία θα μπορούσαν να επιτευχθούν εάν διπλασιαζόταν η δόση της αλισκιρένης. Δόσεις αλισκιρένης μέχρι 600 mg ή διπλάσιες της υψηλότερης συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης έχει φανεί να είναι καλά ανεκτές σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι συγχορήγηση αλισκιρένης με κετοκοναζόλη ενισχύει την απορρόφηση της αλισκιρένης από το γαστρεντερικό σύστημα και μειώνει την χολική απέκκριση. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν η αλισκιρένη χορηγείται με κετοκοναζόλη, βεραπαμίλη ή με άλλους ήπιους αναστολείς της P-gp (κλαριθρομυκίνη, τελθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, αμιδοαρόνη).

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου στον ορό*

Η συγχορήγηση άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ΣΡΑΑ, των ΜΣΑΦ ή των παραγόντων που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου του ορού. Εάν η συγχορήγηση με έναν παράγοντα που επηρεάζει το επίπεδο καλίου στον ορό θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται προσοχή. Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παράγραφοι 4.3, 4.4 και 5.1).

- *Φουροσεμίδα και τορασεμίδα*

Η από του στόματος συγχορήγηση αλισκιρένης με φουροσεμίδα δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης όμως μείωσε την έκθεση στη φουροσεμίδα κατά 20-30% (δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φουροσεμίδα όταν χορηγηθεί ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια). Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις φουροσεμίδης (60 mg/ημερησίως) συγχορηγούμενες με αλισκιρένη (300 mg/ημερησίως) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η ουρική απέκκριση νατρίου και ο όγκος των ούρων μειώθηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 ωρών κατά 31% και 24% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη φουροσεμίδα σε μόνον θεραπεία. Το μέσο βάρος των ασθενών που λάβανε ταυτόχρονα φουροσεμίδα με 300 mg αλισκιρένη (84,6 kg) ήταν υψηλότερο από ότι το βάρος των ασθενών που έλαβαν μόνο φουροσεμίδα (83,4 kg). Παρατηρήθηκαν μικρότερες αλλαγές στη φαρμακοκινητική και στην αποτελεσματικότητα της φουροσεμίδης με αλισκιρένη 150 mg/ημερησίως.

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν υπέδειξαν ότι χρησιμοποιήθηκαν υψηλότερες δόσεις τορασεμίδης στην συγχορήγηση με αλισκιρένη. Η νεφρική απέκκριση της τορασεμίδης είναι γνωστό ότι μεσολαβείται από μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OATs). Η αλισκιρένη απεκκρίνεται ελάχιστα μέσω της νεφρικής οδού και μόνο το 0,6% της δόσης της αλισκιρένης ανακτάται στα ούρα μετά την από του στόματος χορήγηση (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεδομένου ότι η αλισκιρένη έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα υπόστρωμα των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1A2 (OATP1A2) (βλ. αλληλεπίδραση με τους αναστολείς των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)), υπάρχει δυνατότητα η αλισκιρένη να μειώνει την έκθεση της τορασεμίδης στο πλάσμα μέσω παρεμβολής στην διαδικασία απορρόφησης της.

Σε ασθενείς που έλαβαν από του στόματος θεραπεία με αλισκιρένη και φουροσεμίδα ή τορασεμίδα, συνιστάται συνεπώς η παρακολούθηση των επιδράσεων της φουροσεμίδης ή τορασεμίδης κατά την έναρξη και προσαρμογή της θεραπείας της φουροσεμίδης, τορασεμίδης ή της αλισκιρένης προς αποφυγή αλλαγών του όγκου του εξωκυττάριου υγρού και πιθανών περιπτώσεων υπερφόρτωσης όγκου (βλ. παράγραφο 4.4).

- *Βαρφαρίνη*

Δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης.

- *Τροφικές αλληλεπιδράσεις*

Γεύματα (με χαμηλό ή υψηλό περιεχόμενο λιπαρών) έχει φανεί ότι μειώνουν σημαντικά την απορρόφηση της αλισκιρένης (βλ. παράγραφο 4.2).

Οχι αλληλεπιδράσεις

- Ουσίες που έχουν διερευνηθεί σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες της αλισκιρένης περιλαμβάνουν ακενοκουμαρόλη, ατενολόλη, σελεκοξίμπη, πιогλιταζόνη, αλλοπουρινόλη, ισοσorbitide-5-μονονιτρική και υδροχλωροθειαζίδη. Δεν έχουν εντοπιστεί αλληλεπιδράσεις.
- Η συγχορήγηση αλισκιρένης με μετορμίνη (↓28%), αμλοδιπίνη (↑29%) ή σιμετιδίνη (↑19%) είχε ως αποτέλεσμα την μεταξύ 20% και 30% μεταβολή των C_{max} ή AUC της αλισκιρένης. Όταν χορηγήθηκε μαζί με ατορβαστατίνη, οι AUC και C_{max} σταθερής κατάστασης της αλισκιρένης αυξήθηκαν κατά 50%. Η συγχορήγηση της αλισκιρένης δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της μετορμίνης ή της αμλοδιπίνης. Ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης της αλισκιρένης ή των παραπάνω συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.
- Η βιοδιαθεσιμότητα της διγοξίνης και της βεραπαμίλης μπορεί να μειωθεί ελαφρά λόγω της αλισκιρένης.

Αλληλεπιδράσεις με CYP450

Η αλισκιρένη δεν αναστέλλει τα ισοένζυμα CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A). Η αλισκιρένη δεν επάγει το CYP3A4. Επομένως η αλισκιρένη δεν αναμένεται να επηρεάζει τη συστηματική έκθεση ουσιών, οι οποίες αναστέλλουν, επάγουν αυτά τα ένζυμα ή μεταβολίζονται από αυτά. Η αλισκιρένη μεταβολίζεται ελάχιστα από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις λόγω της αναστολής ή επαγωγής του ισοενζύμου CYP450. Ωστόσο, επιπρόσθετα οι αναστολές CYP3A4 επιδρούν συχνά στην P-gr. Συνεπώς μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση αλισκιρένης κατά τη συγχορήγηση με αναστολές CYP3A4 που επίσης αναστέλλουν την P-gr (βλ. άλλες αναφορές για την P-γλυκοπρωτεΐνη στην παράγραφο 4.5).

Υποστρώματα ή ασθενείς αναστολές της P-gr

Δεν έχουν παρατηρηθεί σχετικές αλληλεπιδράσεις με την ατενολόλη, διγοξίνη, αμλοδιπίνη ή την σιμετιδίνη. Όταν χορηγήθηκε αλισκιρένη (300 mg) με ατορβαστατίνη (80 mg), η AUC και η C_{max} σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν κατά 50%. Σε πειραματόζωα, έχει φανεί ότι η P-gr είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της βιοδιαθεσιμότητας της αλισκιρένης. Επομένως, επαγωγείς της P-gr (St. John's wort [βαλσαμόχορτο], ριφαμπικίνη) μπορούν να μειώσουν την βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης.

Αναστολές πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (PMOA)

Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι η αλισκιρένη μπορεί να είναι ένα υπόστρωμα των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων. Επομένως, υπάρχει το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων μεταξύ αναστολέων PMOA και αλισκιρένης, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα (βλ. αλληλεπίδραση με χυμό γκρέιπφρουτ).

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αμλοδιπίνης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση

- Αναστολές του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολές του CYP3A4 (αναστολές πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη. Η κλινική μετάφραση αυτών των φαρμακοκινητικών διαφοροποιήσεων ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς, μπορεί να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δοσολογίας.

- *Επαγωγείς του CYP3A4*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση των επαγωγέων του CYP3A4 στην αμλοδιπίνη. Η συγχορήγηση των επαγωγέων του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικόν το διάτρητον (βαλσαμόχορτο)] μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα. Η αμλοδιπίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με επαγωγείς του CYP3A4.

- *Χυμός γκρέιπφρουτ*

Δεν συνιστάται η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ καθώς μπορεί να αυξηθεί η βιοδιαθεσιμότητα σε ορισμένους ασθενείς, με αποτέλεσμα την αύξηση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

- *Δαντρολένιο (έγχυση)*

Μετά από χορήγηση βεραπαμίλης και δαντρολενίου ενδοφλεβίως σε ζώα, παρατηρήθηκε θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιογενής καταπληξία σχετιζόμενη με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται η αποφυγή συγχορήγησης αναστολέων διαύλων του ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήγη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

- Η δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης της αμλοδιπίνης ενισχύει τη δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.
- Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων των 10 mg αμλοδιπίνης με 80 mg σιμβαστατίνης οδήγησε σε αύξηση 77% της έκθεσης στη σιμβαστατίνη σε σύγκριση με τη σιμβαστατίνη μόνη της. Συνιστάται να περιοριστεί η δόση της σιμβαστατίνης σε 20 mg ημερησίως σε ασθενείς με αμλοδιπίνη.

Καμία αλληλεπίδραση

- Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η αμλοδιπίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης, της βαροφαρίνης ή της κυκλοσπορίνης.

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης

Όταν χορηγούνται παράλληλα, τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με θειαζιδικά διουρητικά:

Δε συνιστάται

- *Λίθιο*

Οι θειαζίδες μειώνουν τη νεφρική κάθαρση του λιθίου, επομένως, με την υδροχλωροθειαζίδα ενδέχεται να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας του λιθίου. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση λιθίου και υδροχλωροθειαζίδης. Εάν αυτός ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό κατά την συγχορήγηση.

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση

- *Οινόπνευμα, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά*

Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με ουσίες που επίσης μειώνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. μειώνοντας τη δραστηριότητα του συμπαθητικού κεντρικού νευρικού συστήματος ή την άμεση αγγειοδιαστολή) μπορεί να ενισχύσει την ορθοστατική υπόταση.

- *Αμανταδίνη*

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί η αμανταδίνη.

- *Αντιδιαβητικοί παράγοντες (π.χ. ινσουλίνη και λαμβανόμενοι από το στόμα αντιδιαβητικοί παράγοντες)*

Οι θειαζίδες μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος. (βλ. παράγραφο 4.4). Η μετφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης που επάγεται από τη λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που συνδέεται με την υδροχλωροθειαζίδη.

- *Αντιχολινεργικοί παράγοντες και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την κινητικότητα του στομάχου*

Η βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών θειαζιδικού τύπου μπορεί να αυξηθεί από αντιχολινεργικούς παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη), προφανώς λόγω της μείωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου. Αντίθετα, αναμένεται ότι οι προκινητικές ουσίες όπως η σισαπρίδη μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικού τύπου διουρητικών.

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας*

Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές των δόσεων των ουρικοζουρητικών φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης της προβενεσίδης ή της σουλφινολαζόνης. Η συγχρόνηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσει την επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes)*

Λόγω του κινδύνου υποκαλιαιμίας, η υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes), ιδίως αντιαρρυθμικά κλάσεως Ia και III και μερικά αντιψυχωσικά.

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το επίπεδο του νατρίου στον ορό*

Η υπονατρίαμική δράση των διουρητικών μπορεί να ενταθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων όπως τα αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιεπιληπτικά, κλπ. Ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη μακροχρόνια χορήγηση αυτών των φαρμάκων.

- *Β αναστολείς και διαζοξίδη*

Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με β-αποκλειστές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να ενισχύσουν την υπεργλυκαιμική επίδραση της διαζοξίδης.

- *Ρητίνες ανταλλαγής ιόντων*

Η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών, περιλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μειώνεται από τη χολεστυραμίνη ή την κολεστιπόλη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπο-θεραπευτικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών. Ωστόσο, η ρύθμιση της δοσολογίας της υδροχλωροθειαζίδης και της ρητίνης, έτσι ώστε η υδροχλωροθειαζίδη να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση των ρητινών, δυνάμει θα ελαχιστοποιήσει την αλληλεπίδραση.

- *Βιταμίνη D και άλατα ασβεστίου*

Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με βιταμίνη D ή άλατα ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου του ορού. Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερασβεστιαμία (π.χ. υπερπαραθυρεοειδισμός, κακοήθεια ή νόσους που διαμεσολαβούνται από την βιταμίνη D) με την αύξηση της σωληναριακής επαναπορρόφησης του ασβεστίου.

- *Μη εκπολωτικά χαλαρωτικά των σκελετικών μυών*

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενισχύουν τη δράση των μυοσκελετικών χαλαρωτικών όπως των παραγώγων του κουραρίου.

- *Κυτταροτοξικοί παράγοντες*

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μειώσουν την νεφρική αποβολή κυτταροτοξικών παραγόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές τους επιδράσεις.

- *Διγοξίνη ή άλλες γλυκοσίδες δακτυλίτιδας*

Η επαγόμενη από θειαζίδες υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία ευνοεί την εκδήλωση επαγόμενων από δακτυλίτιδα καρδιακών αρρυθμιών (βλ. παράγραφο 4.4).

- *Μεθυλντόπα*

Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας που παρουσιάστηκαν με την ταυτόχρονη χρήση υδροχλωροθειαζίδης και μεθυλντόπας.

- *Σκιαγραφικοί παράγοντες ιωδίου*

Σε περίπτωση επαγόμενης από διουρητικά αφυδάτωσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ειδικά με υψηλές δόσεις ιωδιούχων σκευασμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατωθούν εκ νέου πριν από τη χορήγηση.

- *Αμίνες που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη)*

Η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να μειώσει την ανταπόκριση στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες όπως η νοραδρεναλίνη. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης είναι αβέβαιη και δεν αρκεί για να αποκλειστεί η χρήση τους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που συνταγογραφούν Rasitrio πρέπει να συμβουλεύουν τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία σχετικά με τους ενδεχόμενους κινδύνους στη διάρκεια της κύησης. Πριν από μια προγραμματισμένη κύηση θα πρέπει να γίνεται αλλαγή σε κατάλληλη εναλλακτική αντιυπερτασική θεραπεία, δεδομένου ότι το Rasitrio δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της αλισκιρένης σε έγκυες γυναίκες. Η αλισκιρένη δεν είχε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3). Άλλες ουσίες, οι οποίες δρουν άμεσα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης έχουν συσχετιστεί με σοβαρές εμβρυϊκές δυσπλασίες και θάνατο του νεογνού. Όπως κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δρα άμεσα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η αλισκιρένη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης στην ανθρώπινη κύηση δεν έχει τεκμηριωθεί. Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους δεν έχουν δείξει τοξικότητα εξαιρουμένης της καθυστερημένης ημερομηνίας τοκετού και της παρατεταμένης διάρκειας του τοκετού σε δόσεις 50 φορές πάνω από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση στην εγκυμοσύνη συνιστάται μόνο αν δεν υπάρχει ασφαλέστερη εναλλακτική θεραπεία και όταν η ίδια η νόσος επισείει μεγαλύτερο κίνδυνο για τη μητέρα και το έμβρυο.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδα κατά την εγκυμοσύνη, ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Βασιζόμενοι στον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την εμβryo-πλακουντική άρδευση και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και νεογνικές επιδράσεις όπως ίκτερο, διαταραχές στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία, λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου του πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς την ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις, όπου καμία άλλη θεραπεία δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί.

Το Rasitrio δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Το Rasitrio αντενδείκνυται στη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου (βλ. παράγραφο 4.3).

Αν διαπιστωθεί κύηση στη διάρκεια της θεραπείας, το Rasitrio πρέπει να διακόπτεται το συντομότερο δυνατό.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αλισκιρένη και/ή η αμλοδιπίνη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Η αλισκιρένη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των αρουραίων.

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε υψηλές δόσεις προκαλούν έντονη διούρηση που μπορεί να αναστείλει την παραγωγή γάλακτος.

Η χρήση του Rasitrio δεν συνιστάται κατά το θηλασμό. Εάν το Rasitrio χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό, θα πρέπει να χορηγείται σε όσο το δυνατόν χαμηλότερη δοσολογία.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα με τη χρήση του Rasitrio.

Σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αναφέρθηκαν αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με τη δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών (βλ. παράγραφο 5.3). Η γονιμότητα των αρουραίων δεν επηρεάστηκε από δόσεις αλισκιρένης έως 250 mg/kg/ημέρα και υδροχλωροθειαζίδης 4 mg/kg/ημέρα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η λήψη του Rasitrio μπορεί ενίοτε να προκαλέσει ζάλη ή υπνηλία.

Η αμλοδιπίνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Αν οι ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη εμφανίσουν ζάλη, υπνηλία, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία, η ικανότητα αντίδρασης μπορεί να διαταραχθεί.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Συνδυασμός αλισκιρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης

Το προφίλ ασφάλειας του Rasitrio που παρουσιάζεται παρακάτω βασίζεται σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με το Rasitrio και στο γνωστό προφίλ ασφάλειας των μεμονωμένων συστατικών αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη. Οι πληροφορίες ασφάλειας για το Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω είναι περιορισμένες.

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το Rasitrio είναι η υπόταση και η ζάλη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του Rasitrio (αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη) και αναφέρονται στις αντίστοιχες παραγράφους για τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να συμβούν με το Rasitrio.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για την αλισκιρένη, την αμλοδιπίνη και την υδροχλωροθειαζίδη ταξινομούνται με βάση τη σειρά συχνότητας, με τις συχνότερες να εμφανίζονται πρώτα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πληροφορίες για το Rasitrio

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Ζάλη
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Υπόταση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Περιφερικό οίδημα

Το περιφερικό οίδημα είναι μια γνωστή, δόσοεξαρτώμενη ανεπιθύμητη ενέργεια της αμλοδιπίνης και έχει επίσης αναφερθεί με τη θεραπεία με αλισκιρένη από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Η επίπτωση του περιφερικού οιδήματος για το Rasitrio σε μια βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με δύο δραστικούς παράγοντες μελέτη ήταν 7,1%, έναντι 8,0% για τον διπλό συνδυασμό αλισκιρένη/αμλοδιπίνη, 4,9% για τον διπλό συνδυασμό αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη και 2,0% για τον διπλό συνδυασμό αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη.

Η επίπτωση οποιωνδήποτε ανεπιθύμητων ενεργειών που πιθανώς σχετίζονται με υπόταση σε μια βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη ήταν 4,9% με το Rasitrio έναντι έως 3,7% με τους διπλούς συνδυασμούς. Στους ασθενείς ≥ 65 ετών η επίπτωση ήταν 10,2% με το Rasitrio έναντι έως 5,4% με τους διπλούς συνδυασμούς.

Πρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να συμβούν με το Rasitrio, ακόμη και αν δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές.

Αλισκιρένη

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αναφυλακτική αντίδραση και αγγειοοίδημα, τα οποία έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και μπορεί να συμβούν σπάνια (λιγότερο από 1 περίπτωση ανά 1.000 ασθενείς). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η διάρροια.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι γνωστές ανεπιθύμητες αντιδράσεις της αλισκιρένης παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα χρησιμοποιώντας την ίδια συνθήκη που περιγράφεται παραπάνω για τον σταθερό συνδυασμό.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις, αντιδράσεις υπερευαισθησίας
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Ζάλη
Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών, περιφερικό οίδημα
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Μη γνωστές:	Ηπατικές διαταραχές*, ίκτερος, ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια**
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένων συνδρόμου Stevens Johnson, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση
Σπάνιες	Αγγειοοίδημα, ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές:	Αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Υπερκαλιαιμία
Όχι συχνές	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα
Σπάνιες	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος, κρεατινίνη αίματος αυξημένη

*Μεμονωμένες περιπτώσεις ηπατικής διαταραχής με κλινικά συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα σημαντικής ηπατικής δυσλειτουργίας.

**Συμπεριλαμβανομένης μιας περίπτωσης «αιφνίδιας ηπατικής ανεπάρκειας» κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, στην οποία δεν μπορεί να αποκλειστεί η αιτιώδης συσχέτιση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών:

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων και το αγγειοοίδημα έχουν εμφανιστεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, αγγειοοίδημα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη εμφανίστηκαν σπάνια με ποσοστά εμφάνισης συγκρίσιμα με θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή με τα φάρμακα σύγκρισης.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα). Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλων φαρμάκων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (AMEA ή ΑΥΑ).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αγγειοοιδήματος ή αντιδράσεις όμοιες του αγγειοοιδήματος όταν συγχορηγείται η αλισκιρένη με AMEA ή/και ΑΥΑ.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν επίσης αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση εμφάνισης σημείων που υποδηλώνουν αντίδραση υπερευαισθησίας/αγγειοοίδημα (ιδιαίτερα δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα άκρα, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα, ζάλη) οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχει παρατηρηθεί αρθραλγία. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτό συνέβη ως συνέπεια της αντίδρασης υπερευαισθησίας.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου, νεφρική δυσλειτουργία και περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρακλινικές εξετάσεις: Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, διαταραχές σε συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους που είχαν κλινική σημασία σπάνια συσχετίστηκαν με την χορήγηση της αλισκιρένης. Σε κλινικές μελέτες με υπερτασικούς ασθενείς, η αλισκιρένη δεν παρουσίασε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην ολική χοληστερόλη, την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλη (HDL-C), τα τριγλυκερίδια νηστείας, τη γλυκόζη νηστείας ή το ουρικό οξύ.

Αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης: Παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη (μέση μείωση περίπου 0,05 mmol/l και 0,16 του ποσοτικού όγκου, αντίστοιχα). Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω αναιμίας. Αυτές οι επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο ΣΡΑΑ, όπως οι AMEA και οι ΑΥΑ.

Κάλιο ορού: Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις του καλίου ορού με την αλισκιρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο ΣΡΑΑ ή με ΜΣΑΦ. Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχορήγηση. Η ταυτόχρονη χρήση της αλισκιρένης με ΑΥΑ ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3, 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός: Με βάση τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας από μια φαρμακοκινητική μελέτη με αλισκιρένη σε 39 παιδιά με υπέρταση ηλικίας 6-17 ετών, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένεται να είναι παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται σε υπερτασικούς ενήλικες. Όσον αφορά στους άλλους αναστολείς ΣΡΑΑ, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια στα παιδιά που έλαβαν θεραπεία με αλισκιρένη είναι ο πονοκέφαλος.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Αλλεργικές αντιδράσεις
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ σπάνιες	Υπεργλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αϋπνία, μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους), κατάθλιψη
Σπάνιες	Σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Υπνηλία, κεφαλαλγία (ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας)
Όχι συχνές	Τρόμος, δυσγευσία, συγκοπή, υπαισθησία, παραισθησία
Πολύ σπάνιες	Υπερτονία, περιφερική νευροπάθεια
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της διπλοπίας)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Αίσθημα παλμών
Πολύ σπάνιες	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κολπικής μαρμαρυγής)
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Έξαψη
Πολύ σπάνιες	Αγγειίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, των θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Δύσπνοια, ρινίτιδα
Πολύ σπάνιες	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Κοιλιακό άλγος, ναυτία
Όχι συχνές	Έμετος, δυσπεψία, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης διάρροιας και δυσκοιλιότητας), ξηροστομία
Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία των ούλων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ σπάνιες	Ηπατίτιδα, ίκτερος, αύξηση ηπατικών ενζύμων (ομοιάζουσα κυρίως με χολόσταση)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, υπερίδρωση, κνησμός, εξάνθημα
Πολύ σπάνιες	Αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Οίδημα των αστραγάλων
Όχι συχνές	Αρθραλγία, μυαλγία, μυϊκές κράμπες, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	Διαταραχή ούρησης, νυκτουρία, συχνουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	Ανικανότητα, γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Οίδημα, κόπωση
Όχι συχνές	Θωρακικό άλγος, εξασθένηση, άλγος, αίσθημα κακουχίας
Παρακλινικές εξετάσεις	
Όχι συχνές	Αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις έχει αναφερθεί εξωπυραμидικό σύνδρομο.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη χορηγείται εκτεταμένα εδώ και πολλά χρόνια, συχνά σε υψηλότερες δόσεις από αυτές που περιέχονται στο Rasitrio. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Σπάνιες	Θρομβοπενία, μερικές φορές με πορφύρα
Πολύ σπάνιες	Ακοκκιοκυτταραιμία, καταστολή του μυελού των οστών, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία
Μη γνωστές	Απλαστική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Υποκαλιαιμία
Συχνές	Υπερουριχαιμία, υπομαγνησιαιμία, υπονατρία
Σπάνιες	Υπερασβεστιαίμια, υπεργλυκαιμία, επιδείνωση της διαβητικής μεταβολικής κατάστασης
Πολύ σπάνιες	Υποχλωριαϊκή αλκάλωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Σπάνιες	Κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Σπάνιες	Ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	
Σπάνιες	Μείωση οπτικής οξύτητας
Μη γνωστές	Γlauκώμα κλειστής-γωνίας
Καρδιακές διαταραχές	
Σπάνιες	Καρδιακές αρρυθμίες
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Ορθοστατική υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ σπάνιες	Αναπνευστική δυσχέρεια (συμπεριλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Μειωμένη όρεξη, ήπια ναυτία και έμετος
Σπάνιες	Κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, διάρροια
Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Σπάνιες	Ενδοηπατική χολόσταση, ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Κνίδωση και άλλες μορφές εξανθήματος
Σπάνιες	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας
Πολύ σπάνιες	Δερματικές αντιδράσεις που μοιάζουν με δερματικό ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου, νεκρωτική αγγειίτιδα και τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Μη γνωστές	Πολύμορφο ερύθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Μη γνωστές Μυϊκός σπασμός

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές Νεφρική δυσλειτουργία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές Ανικανότητα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Μη γνωστές Εξασθένηση, πυρεξία

Παρακλινικές εξετάσεις

Πολύ συχνές Αύξηση στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων

Σπάνιες Γλυκοζουρία

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η πιο πιθανή εκδήλωση της υπερδοσολογίας για το Rasitrio θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση του συνδυασμού της αλισκιρένης, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης.

Με την αλισκιρένη, η πιο πιθανή εκδήλωση της υπερδοσολογίας θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης.

Με την αμλοδιπίνη, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η σημαντική υπερδοσολογία θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανώς αντανακλαστική ταχυκαρδία. Με την αμλοδιπίνη έχει επίσης αναφερθεί σημαντική και δυνητικώς παρατεταμένη συστηματική υπόταση που μπορεί να περιλαμβάνει έως και καταπληξία με θανατηφόρο κατάληξη.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατρίαιμία) και αφυδάτωση ως αποτέλεσμα της υπερβολικής διούρησης. Τα συχνότερα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκούς σπασμούς και/ή να εντείνει καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με την παράλληλη χρήση γλυκοσιδών δακτυλίτιδας ή ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Θεραπεία

Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση με το Rasitrio, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική θεραπεία.

Η κλινικά σημαντική υπόταση λόγω υπερδοσολογίας από την αμλοδιπίνη καθιστά αναγκαία την ενεργή καρδιαγγειακή υποστήριξη συμπεριλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των άκρων και προσοχής στον κυκλοφορούντα όγκο υγρών και της αποβολής των ούρων.

Ένα αγγειοσυσπαστικό μπορεί να βοηθήσει στην αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, με την προϋπόθεση ότι δεν αντενδείκνυται η χρήση του. Το ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να αποβεί επωφελές στην προσπάθεια αναστροφής των επιδράσεων αποκλεισμού από διαύλους ασβεστίου.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η πλύση στομάχου μπορεί να βοηθήσει. Σε υγιείς εθελοντές η χρήση άνθρακα έως και 2 ώρες μετά από τη χορήγηση 10 mg αμλοδιπίνης έχει δείξει ότι μειώνει τον ρυθμό απορρόφησης της αμλοδιπίνης.

Εφόσον η αμλοδιπίνη συνδέεται σε υψηλό βαθμό με πρωτεΐνες, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανό να ωφελήσει.

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση, η κάθαρση μέσω αιμοδιύλισης της αλίσκικρένης ήταν χαμηλή (<2% της κάθαρσης μετά από του στόματος λήψη). Συνεπώς, η αιμοδιύλιση δεν είναι ο κατάλληλος τρόπος για την αντιμετώπιση της υπερβολικής έκθεσης με αλίσκικρένη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστολείς ρενίνης; κωδικός ATC C09XA54

Το Rasitrio συνδυάζει τρεις αντιυπερτασικές δραστικές ουσίες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: η αλίσκικρένη ανήκει στην κατηγορία των άμεσων αναστολέων της ρενίνης, η αμλοδιπίνη στην κατηγορία των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και η υδροχλωροθειαζίδη στην κατηγορία των διουρητικών θειαζίδης. Σε συνδυασμό, οι τεκμηριωμένες δράσεις της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, της μεσολαβούμενης από διαύλους ασβεστίου αγγειοδιαστολής και της απέκκρισης χλωριούχου νατρίου οδηγούν σε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι οι αντίστοιχοι διπλοί συνδυασμοί.

Συνδυασμός αλίσκικρένη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση Rasitrio παρείχε κλινικά σημαντικές μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση που διατηρήθηκαν σε ολόκληρο το 24-ωρο διάστημα μεταξύ των δόσεων. Οι μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης για το Rasitrio έναντι κάθε διπλού συνδυασμού παρατηρήθηκαν σε κάθε ώρα, συμπεριλαμβανομένων των πολύ πρωινών ωρών της 24ωρης περιπατητικής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης.

Το Rasitrio μελετήθηκε σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη σε 1.181 ασθενείς, εκ των οποίων 773 ταξινομήθηκαν ως μέτρια υπερτασικοί (msSBP 160-180 mmHg) και 408 ως σοβαρά υπερτασικοί (msSBP >180 mmHg) στην έναρξη. Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών ήταν παχύσαρκοι (49%) και πάνω από 14% του συνολικού πληθυσμού είχε διαβήτη. Στη διάρκεια των πρώτων 4 εβδομάδων διπλά τυφλής θεραπείας, οι ασθενείς έλαβαν τριπλό συνδυασμό αλίσκικρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) ή διπλούς συνδυασμούς αλίσκικρένης/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), αλίσκικρένης/αμλοδιπίνης 150/5 mg (N=282) και αμλοδιπίνης/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αναγκαστική τιτλοποίηση προς υψηλότερες δόσεις μετά από 4 εβδομάδες, για επιπλέον 4 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με αλίσκικρένη/αμλοδιπίνη/HCTZ 300/10/25 mg, αλίσκικρένη/HCTZ 300/25 mg, αλίσκικρένη/αμλοδιπίνη 300/10 mg και αμλοδιπίνη/HCTZ 10/25 mg.

Σε αυτήν τη μελέτη, το Rasitrio σε δόση 300/10/25 mg παρείχε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική), σε σχέση με την έναρξη, κατά 37,9/20,6 mmHg, έναντι 31,4/18,0 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζιδης (300/25 mg) και 30,8/17,0 mmHg με τον συνδυασμό αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης (10/25 mg), σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση. Σε ασθενείς με σοβαρή υπέρταση (SBP $\geq$ 180 mmHg), η μείωση της αρτηριακής πίεσης από την έναρξη για το Rasitrio και τους διπλούς συνδυασμούς αντίστοιχα ήταν 49,5/22,5 mmHg, έναντι 38,1/17,6 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζιδης (300/25 mg) και 39,9/17,8 mmHg με τον συνδυασμό αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης (10/25 mg). Σε έναν υποπληθυσμό 588 ασθενών, στους οποίους ασθενείς >65 ετών αντιπροσωπεύοντουσαν σπάνια και σε αυτούς ασθενείς >75 ετών αντιπροσωπεύοντουσαν ακόμα πιο σπάνια, ο συνδυασμός αλισκιρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης (300/10/25 mg) παρείχε μία μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική), σε σχέση με την έναρξη, κατά 39,7/21,1 mmHg, έναντι 31,3/18,74 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζιδης (300/25 mg) και 29,2/16,4 mmHg με τον συνδυασμό αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης (10/25 mg) (ο υποπληθυσμός αποτελείται από ασθενείς χωρίς παρεκκλίνουσες αναγνώσεις, που καθορίζονται ως διαφορά μεταξύ αναγνώσεων συστολικής αρτηριακής πίεσης $\geq$ 10 mmHg στην έναρξη ή στο καταληκτικό σημείο). Η δράση του Rasitrio παρατηρήθηκε ήδη μία εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας. Η δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τον δείκτη μάζας σώματος και σχετιζόμενες με αυξημένο σωματικό βάρος διαταραχές (μεταβολικό σύνδρομο και διαβήτης).

Το Rasitrio συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος (PRA) (-34%), σε σχέση με την έναρξη, ενώ ο διπλός συνδυασμός αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης αύξησε την PRA (+170%). Οι κλινικές συνέπειες των διαφορών στη δράση επί της PRA δεν είναι γνωστές προς το παρόν.

Σε μια ανοιχτή μελέτη ασφάλειας 28 έως 54 εβδομάδων, μετρήθηκε η αποτελεσματικότητα ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο και το Rasitrio σε δόση 300/10/25 mg παρείχε μειώσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική) κατά 37,3/21,8 mmHg στη διάρκεια 28 έως 54 εβδομάδων θεραπείας. Η αποτελεσματικότητα του Rasitrio διατηρήθηκε επί ένα έτος θεραπείας, χωρίς ενδείξεις απώλειας της δράσης.

Σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη 36 εβδομάδων σε ηλικιωμένους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελεγχόταν με αλισκιρένη/HCTZ 300/25 mg (SBP $\geq$ 140 mmHg), κλινικά σημαντική περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκε στο καταληκτικό σημείο των 36 εβδομάδων για τους ασθενείς που έλαβαν Rasitrio σε δόση 300/10/25 mg (από μειώσεις των msSBP/msDBP 15,0/8,6 mmHg την εβδομάδα 22 σε μειώσεις 30,8/14,1 mmHg στο καταληκτικό σημείο των 36 εβδομάδων).

Το Rasitrio έχει χορηγηθεί σε περισσότερους από 1.155 ασθενείς σε ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων 182 ασθενών που έλαβαν θεραπεία επί ένα έτος ή περισσότερο. Η θεραπεία με Rasitrio ήταν καλά ανεκτή σε δόσεις έως 300 mg/10 mg/25 mg με συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών παρόμοια με αυτήν των αντίστοιχων διπλών συνδυασμών, με εξαίρεση τη συμπτωματική υπόταση. Η επίπτωση οποιωνδήποτε ανεπιθύμητων ενεργειών πιθανώς σχετιζόμενων με υπόταση σε μια βραχυχρόνια ελεγχόμενη μελέτη ήταν 4,9% με το Rasitrio έναντι έως 3,7% με τους διπλούς συνδυασμούς. Σε ασθενείς $\geq$ 65 ετών η επίπτωση ήταν 10,2% με το Rasitrio έναντι έως 5,4% με τους διπλούς συνδυασμούς.

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν έδειξε να συσχετίζεται με το φύλο, την ηλικία (με εξαίρεση τη συμπτωματική υπόταση), τον δείκτη μάζας σώματος, τη φυλή ή την εθνικότητα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά ήπιες και παροδικές. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας >75 ετών ή για ασθενείς με μείζονες καρδιαγγειακές συννοσηρότητες. Διακοπή της θεραπείας λόγω κλινικής ανεπιθύμητης ενέργειας σημειώθηκε στο 3,6% των ασθενών που λάμβαναν Rasitrio έναντι 2,4% με τον συνδυασμό αλισκιρένη/αμλοδιπίνη, 0,7% με τον συνδυασμό αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη και 2,7% με τον συνδυασμό αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη.

Αλισκιρένη

Η αλισκιρένη είναι ένας από του στόματος δραστικός, μη πεπτιδικός, ισχυρός και άμεσος εκλεκτικός αναστολέας της ανθρώπινης ρενίνης.

Με την αναστολή του ενζύμου της ρενίνης, η αλισκιρένη αναστέλλει το ΣΡΑΑ στο σημείο της ενεργοποίησης, εμποδίζοντας τη μετατροπή του αγγειοτασινογόνου σε αγγειοτενσίνη I και μειώνοντας τα επίπεδα αγγειοτενσίνης I και αγγειοτενσίνης II. Ενώ άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το ΣΡΑΑ (ΑΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, (ΑΥΑ)) προκαλούν αντισταθμιστική αύξηση στη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος (PRA), η θεραπεία με αλισκιρένη μειώνει την PRA σε υπερτασικούς ασθενείς κατά περίπου 50% με 80%. Παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν όταν η αλισκιρένη συνδυάστηκε με άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα. Προς το παρόν δεν είναι γνωστές οι κλινικές επιπτώσεις από τις διαφορές στην επίδραση στην PRA.

Υπέρταση

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση της αλισκιρένης σε δόσεις των 150 mg και 300 mg παρείχε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση που διατηρήθηκαν σε ολόκληρο το 24-ωρο διάστημα μεταξύ των δόσεων (διατηρώντας το όφελος νωρίς το πρωί), με μέσο όρο του λόγου μεταξύ των μεγίστων και ελαχίστων συγκεντρώσεων για τη διαστολική ανταπόκριση έως και 98% για τη δόση των 300 mg. Το 85% έως 90% της μέγιστης αντιυπερτασικής δράσης παρατηρήθηκε μετά από 2 εβδομάδες. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε κατά τη μακροχρόνια θεραπεία και ήταν ανεξάρτητο της ηλικίας, του φύλου, του δείκτη μάζας σώματος και της εθνικότητας. Η αλισκιρένη έχει μελετηθεί σε 1.864 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, καθώς και σε 426 ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Οι μελέτες μονοθεραπείας με αλισκιρένη έχουν δείξει αντιυπερτασικό αποτέλεσμα συγκρίσιμο με εκείνο άλλων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων συμπεριλαμβανομένων των ΑΜΕΑ και ΑΥΑ. Σε σύγκριση με ένα διουρητικό (υδροχλωροθειαζίδη - HCTZ), η αλισκιρένη 300 mg μείωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 17,0/12,3 mmHg, σε σύγκριση με το 14,4/10,5 mmHg της HCTZ 25 mg μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας.

Μελέτες συνδυαστικής θεραπείας είναι διαθέσιμες για την αλισκιρένη όταν προστίθεται στο διουρητικό υδροχλωροθειαζίδη, στον αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου αμλοδιπίνη και στον β-αποκλειστή ατενολόλη. Αυτοί οι συνδυασμοί ήταν καλά ανεκτοί. Η αλισκιρένη εισάγει ένα αθροιστικό αποτέλεσμα μείωσης της αρτηριακής πίεσης όταν προστίθεται στην υδροχλωροθειαζίδη.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της θεραπείας βασισμένης στην αλισκιρένη συγκρίθηκε με τη θεραπεία βασισμένη στη ραμιπρίλη σε 901 ενήλικες ασθενείς (≥ 65 ετών) με ιδιοπαθή συστολική υπέρταση σε μια μελέτη μη-κατωτερότητας 9-μηνών. Η αλισκιρένη 150 mg ή 300 mg ημερησίως ή η ραμιπρίλη 5 mg ή 10 mg ημερησίως χορηγήθηκαν για 36 εβδομάδες με προαιρετική προσθήκη στη θεραπεία υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg ή 25 mg) την 12η εβδομάδα και αμλοδιπίνης (5 mg ή 10 mg) την 22η εβδομάδα. Κατά την περίοδο 12 εβδομάδων, η μονοθεραπεία με αλισκιρένη μείωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 14,0/5,1 mmHg, σε σύγκριση με αντίστοιχη μείωση με ραμιπρίλη 11,6/3,6 mmHg, το οποίο συμφωνεί με το ότι η αλισκιρένη είναι μη κατώτερη της ραμιπρίλης στις επιλεγμένες δόσεις και οι διαφορές στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν στατιστικά σημαντικές. Η ανοχή ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας, ωστόσο ο βήχας αναφέρθηκε πιο συχνά στην αγωγή με ραμιπρίλη από ότι με αλισκιρένη (14,2% έναντι 4,4%), ενώ η διάρροια ήταν πιο συχνή στην αγωγή με αλισκιρένη από ότι με ραμιπρίλη (6,6% έναντι 5,0%).

Σε μια μελέτη 8-εβδομάδων σε 754 ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερους και ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερους (30%) η αλισκιρένη σε δόσεις των 75 mg, 150 mg και 300 mg παρείχε στατιστικά σημαντική υψηλότερη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μαζί συστολικής και διαστολικής) όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης με τα 300 mg αλισκιρένης σε σύγκριση με τα 150 mg αλισκιρένης. Και οι τρεις δόσεις ήταν καλά ανεκτές στους ηλικιωμένους και υπερήλικες ασθενείς.

Δεν έχουν υπάρξει ενδείξεις υπότασης της πρώτης δόσης και επίδραση στην καρδιακή συχνότητα σε ασθενείς υπό αγωγή σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Υπερβολική υπόταση δεν παρατηρήθηκε συχνά (0,1%) σε ασθενείς με ανεπίπλεκτο υπέρταση, στους οποίους χορηγήθηκε μόνο αλισκιρένη. Η υπόταση ήταν επίσης μη συχνή (<1%) κατά τη συνδυαστική θεραπεία με άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα. Με την παύση της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επέστρεψε σταδιακά στα αρχικά επίπεδα σε μία περίοδο αρκετών εβδομάδων, με καμία ένδειξη φαινομένου αναπήδησης (rebound effect) για την αρτηριακή πίεση ή την PRA.

Σε μια μελέτη 36 εβδομάδων με 820 ασθενείς με ισχαιμική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, δεν διαπιστώθηκαν αλλαγές στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση με την αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα της βασικής θεραπείας, όπως αυτές αξιολογούνται με τον τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας.

Τα συνδυασμένα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, υποτροπιάζουσας καρδιακής προσβολής, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και ανάνηψης σε αιφνίδιο θάνατο ήταν παρόμοια στην ομάδα της αλισκιρένης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, σε ασθενείς που λάμβαναν αλισκιρένη υπήρχε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό υπερκαλιαιμίας, υπότασης και νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η αλισκιρένη αξιολογήθηκε ως προς το καρδιαγγειακό ή/και νεφρικό όφελος σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 8.606 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο (επιβεβαιωμένη από την πρωτεϊνουρία ή/και $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) με ή χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Στους περισσότερους ασθενείς η αρτηριακή πίεση ήταν καλά ελεγχόμενη κατά την έναρξη. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός των καρδιαγγειακών και νεφρικών επιπλοκών.

Σε αυτή τη μελέτη, η αλισκιρένη 300 mg συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο όταν προστέθηκε στην καθιερωμένη θεραπεία η οποία περιελάμβανε είτε έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, είτε έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα επειδή οι συμμετέχοντες ήταν απίθανο να ωφεληθούν από την αλισκιρένη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αναλογία κινδύνου για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της τάξεως του 1,11 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1,00, 1,23, δίπλευρος έλεγχος $p=0,05$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (37,9% έναντι 30,2%). Συγκεκριμένα υπήρξε μια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της νεφρικής δυσλειτουργίας (14,0% έναντι 12,1%), υπερκαλιαιμίας (38,9% έναντι 28,8%), συμβαμάτων σχετιζόμενων με υπόταση (19,7% έναντι 16,2%) και επιβεβαιωμένου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (3,4% έναντι 2,6%) στα καταληκτικά σημεία. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Οι επιδράσεις της αλισκιρένης στη θνησιμότητα και στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα παραμένουν άγνωστες.

Επί του παρόντος δεν διατίθενται μακροχρόνια δεδομένα αποτελεσματικότητας για την αλισκιρένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Δεν αναφέρθηκε καμιά επίδραση στο διάστημα QT σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό και δραστικό φάρμακο μελέτη, χρησιμοποιώντας καθιερωμένη και Holter ηλεκτροκαρδιογραφία.

Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη, που είναι ένα από τα συστατικά του Rasipio, αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και στον αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται στη χάλασή των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, που προκαλεί μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και της αρτηριακής πίεσης. Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται σε σημεία σύνδεσης τόσο των διυδροπυριδινών όσο και ουσιών που δεν ανήκουν στην ομάδα των διυδροπυριδινών.

Οι συσταλτικές διαδικασίες του καρδιακού και αγγειακού λείου μυός εξαρτώνται από την είσοδο των εξωκυττάρων ιόντων ασβεστίου σε αυτά τα κύτταρα διαμέσου συγκεκριμένων διαύλων ιόντων.

Μετά από χορήγηση θεραπευτικών δόσεων σε υπερτασικούς ασθενείς, η αμλοδιπίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή, οδηγώντας σε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και σε όρθια θέση. Αυτές οι μειώσεις της αρτηριακής πίεσης δεν συνοδεύονται από σημαντική μεταβολή της καρδιακής συχνότητας ή των επιπέδων κατεχολαμινών στο πλάσμα με χρόνια χορήγηση.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα συσχετίζονται με το αποτέλεσμα και σε νέους και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι θεραπευτικές δόσεις της αμλοδιπίνης οδήγησαν σε μείωση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων και σε αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της δραστικής νεφρικής ροής πλάσματος, χωρίς μεταβολή του κλάσματος διήθησης ή πρωτεϊνουρία.

Όπως και με άλλους αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, οι αιμοδυναμικές μετρήσεις της καρδιακής λειτουργίας σε ηρεμία και κατά τη διάρκεια άσκησης (ή βηματοδότησης) σε ασθενείς με φυσιολογική κοιλιακή λειτουργία που λαμβάνουν αμλοδιπίνη έχουν δείξει γενικά μικρή αύξηση του καρδιακού δείκτη, χωρίς σημαντική επίδραση στο λόγο dP/dt ή στην τελοδιαστολική πίεση ή τον τελοδιαστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας. Σε αιμοδυναμικές μελέτες, η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετιστεί με αρνητική ινότροπο δράση όταν χορηγήθηκε στο εύρος θεραπευτικών δόσεων σε υγιή ζώα και ανθρώπους, ακόμα και όταν συγχρηγήθηκε με βήτα αποκλειστές σε ανθρώπους.

Η αμλοδιπίνη δεν μεταβάλλει τη λειτουργία του φλεβοκόμβου ή την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα σε υγιή ζώα ή ανθρώπους. Σε κλινικές μελέτες όπου η αμλοδιπίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βήτα αποκλειστές σε ασθενείς είτε με υπέρταση είτε με στηθάγχη, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις σε ηλεκτροκαρδιογραφικές παραμέτρους.

Η αμλοδιπίνη έχει επιδείξει επωφελείς κλινικές δράσεις σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, αγγειοσπαστική στηθάγχη και αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο.

Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Οι αποκλειστές των διαύλων του ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη θνησιμότητα.

Χρήση σε ασθενείς με υπέρταση

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας, που ονομάζεται Μελέτη Αντιυπερτασικής και Αντλιπιδαιμικής Θεραπείας για την Πρόληψη του Καρδιακού Επεισοδίου (ALLHAT), πραγματοποιήθηκε για να συγκρίνει νεότερες θεραπείες: αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (AMEA) ως θεραπείες πρώτης γραμμής έναντι του διουρητικού θειαζίδης, χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ημέρα στην ήπια έως μέτρια υπέρταση.

Συνολικά 33.357 υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω τυχαιοποιήθηκαν και παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 4,9 ετών. Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου, συμπεριλαμβανομένου του προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (>6 μήνες πριν την ένταξη) ή άλλης τεκμηριωμένης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (συνολικά 51,5%), διαβήτη τύπου 2 (36,1%), υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης - χοληστερόλη <35 mg/dl ή <0,906 mmol/l (11,6%), διάγνωση υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος ή ηχοκαρδιογραφήματος (20,9%), τρέχον κάπνισμα (21,9%).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν σύνθετο και περιελάμβανε θανατηφόρα στεφανιαία νόσο ή μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο κύριο καταληκτικό σημείο μεταξύ της βασισμένης σε αμλοδιπίνη θεραπείας και της βασισμένης σε χλωροθαλιδόνη θεραπείας: σχετικός κίνδυνος (RR) 0,98, 95% CI (0,90-1,07), $p=0,65$. Από τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας (συνιστώσα ενός σύνθετου συνδυασμένου καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της αμλοδιπίνης, σε σύγκριση με την ομάδα της χλωροθαλιδόνης (10,2% έναντι 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52], $p<0,001$). Ωστόσο, υπήρχε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα όλων των αιτιών μεταξύ της βασισμένης σε αμλοδιπίνη θεραπείας και της βασισμένης σε χλωροθαλιδόνη θεραπείας RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02], $p=0,20$.

Υδροχλωροθειαζίδη

Το σημείο δράσης των θειαζιδικών διουρητικών βρίσκεται κυρίως στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια του νεφρού. Έχει φανεί ότι υπάρχει ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας στο νεφρικό φλοιό ως κύριο σημείο δέσμευσης για τη δράση των θειαζιδικών διουρητικών και την αναστολή της μεταφοράς του NaCl στο άπω σωληνάριο. Ο τρόπος δράσης των θειαζιδών είναι η αναστολή του συμμεταφορέα Na⁺-Cl⁻ με τον ανταγωνισμό για το σημείο του Cl⁻, επηρεάζοντας, ως εκ τούτου, τους μηχανισμούς επαναρρόφησης ηλεκτρολυτών: άμεσα με την αύξηση της αποβολής νατρίου και χλωρίου σε ένα κατά προσέγγιση ισοδύναμο βαθμό και έμμεσα με αυτή τη διουρητική δράση που μειώνει τον όγκο του πλάσματος με επακόλουθες αυξήσεις της δραστηριότητας της ρενίνης στο πλάσμα, της έκκρισης αλδοστερόνης και της απώλειας καλίου στα ούρα και μια μείωση του καλίου ορού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rasitrio σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ιδιοπαθή υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Συνδυασμός αλισκιρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης

Μετά από χορήγηση από του στόματος ενός δισκίου σταθερού συνδυασμού αλισκιρένης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις επιτεύχθηκαν για την αλισκιρένη μέσα σε 1-2 ώρες, για την αμλοδιπίνη μέσα σε 8 ώρες και για την υδροχλωροθειαζίδα μέσα σε 2-3 ώρες. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης της αλισκιρένης, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης μετά από χορήγηση ενός δισκίου σταθερού συνδυασμού είναι παρόμοια με αυτά όταν χορηγούνται οι αντίστοιχες δόσεις ξεχωριστά ως μονοθεραπείες.

Τα αποτελέσματα από μια μελέτη επίδρασης της τροφής στην οποία χρησιμοποιήθηκε πρότυπο γεύμα με υψηλό περιεχόμενο σε λιπαρά με το δισκίο σταθερού συνδυασμού 300/10/25 mg έδειξαν ότι η τροφή μείωσε τον ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης της αλισκιρένης σε παρόμοιο βαθμό με το δισκίο σταθερού συνδυασμού όπως και με τη μονοθεραπεία με αλισκιρένη. Η τροφή δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης ή της υδροχλωροθειαζίδης στο δισκίο σταθερού συνδυασμού.

Αλισκιρένη

Απορρόφηση

Μετά την απορρόφηση από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αλισκιρένης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 1-3 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης είναι περίπου 2-3%. Γεύματα με υψηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν τη C_{max} κατά 85% και την AUC κατά 70%. Σε σταθερή κατάσταση συγκεντρώσεων, τα γεύματα με χαμηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν την C_{max} κατά 76% και την AUC_{0-tau} κατά 67% σε υγιείς άτομα. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 5-7 ημέρες με χορήγηση άπαξ ημερησίως και τα επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 2 φορές μεγαλύτερα απ' ό,τι με την αρχική δόση.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 135 λίτρα, υποδεικνύοντας ότι η αλισκιρένη κατανέμεται εκτεταμένα στον εξωαγγειακό χώρο. Η δέσμευση της αλισκιρένης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μέτρια (47-51%) και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 40 ώρες (εύρος 34-41 ώρες). Η αλισκιρένη απεκκρίνεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία στα κόπρανα (78%). Περίπου 1,4% της συνολικής δόσης από το στόμα μεταβολίζεται. Το ένζυμο το οποίο ευθύνεται για το μεταβολισμό αυτό είναι το CYP3A4. Περίπου 0,6% της δόσης εντοπίζεται στα ούρα μετά τη χορήγηση από το στόμα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η μέση κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 9 l/h.

Γραμμικότητα

Η έκθεση στην αλισκιρένη αυξήθηκε αναλογικά περισσότερο από ό,τι η αύξηση της δόσης. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης στο εύρος 75 με 600 mg, μια αύξηση κατά 2-φορές στη δόση έχει ως αποτέλεσμα αύξηση κατά ~2,3 και 2,6 φορές στην AUC και την C_{max} , αντίστοιχα. Σε σταθερή κατάσταση, η μη-γραμμικότητα μπορεί να είναι πιο έντονη. Δεν έχουν αναγνωριστεί μηχανισμοί υπεύθυνοι για την απόκλιση από τη γραμμικότητα. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι ο κορεσμός των μεταφορέων στο σημείο της απορρόφησης ή στην οδό της ηπατοχολικής κάθαρσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη με αλισκιρένη σε 39 παιδιατρικούς ασθενείς με υπέρταση (ηλικίας 6-17 ετών) σε χορηγούμενες ημερήσιες δόσεις των 2 mg/kg ή 6 mg/kg αλισκιρένης χορηγούμενης ως κοκκία (3,125 mg/δισκίο), οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων. Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν δείχνουν ότι η ηλικία, το σωματικό βάρος ή το φύλο έχει οποιαδήποτε σημαντική επίδραση στην συστηματική έκθεση στην αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.2).

Αμλοδιπίνη

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων μονοθεραπείας αμλοδιπίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αμλοδιπίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 6-12 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 64% και 80%. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την λήψη τροφής.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* με την αμλοδιπίνη έδειξαν ότι το 97,5% περίπου του κυκλοφορούντος φαρμάκου δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται σε εκτεταμένο βαθμό (περίπου το 90%) στο ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες, ενώ το 10% της αρχικής αμλοδιπίνης και το 60% των μεταβολιτών της απεκκρίνονται στα ούρα.

Η απομάκρυνση της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελική ημιζωή για την απομάκρυνση 30 έως 50 ώρες. Τα επίπεδα σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από συνεχή χορήγηση για 7-8 ημέρες.

Γραμμικότητα

Η αμλοδιπίνη παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική όταν χορηγείται στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος μεταξύ 5 mg και 10 mg.

Υδροχλωροθειαζίδη

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης έπεται από μία δόση από το στόμα, είναι ταχεία (T_{max} περίπου 2 ώρες).

Η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης, εάν υπάρχει, έχει ελάχιστη κλινική σημασία. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης είναι 70% μετά από χορήγηση από το στόμα.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 4-8 l/kg. Η κυκλοφορούσα υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του ορού (40-70%), κυρίως τη λευκωματίνη ορού. Η υδροχλωροθειαζίδη συσσωρεύεται ακόμη στα ερυθροκύτταρα σε επίπεδα περίπου τριπλάσια από εκείνα στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία. Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται από το πλάσμα με χρόνο ημίσειας ζωής κατά μέσο όρο 6 έως 15 ώρες κατά την τελική φάση της αποβολής. Δεν υπάρχει καμία αλλαγή στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης με την επαναληπτική δοσολογία και η συσσώρευση είναι ελάχιστη όταν η δόση χορηγείται άπαξ ημερησίως. Υπάρχει ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 95% της απορροφούμενης δόσης που αποβάλλεται ως αναλλοίωτη ουσία στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση συνίσταται από παθητική διήθηση και ενεργή απέκκριση στο νεφρικό σωληνάριο.

Γραμμικότητα

Η αύξηση της μέσης AUC είναι γραμμική και ανάλογη της δόσης στο θεραπευτικό εύρος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Το Rasitrio είναι μία αποτελεσματική, άπαξ ημερησίως χορηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία για ενήλικες ασθενείς, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος και την εθνικότητα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω της ουσίας υδροχλωροθειαζίδης, το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανουρία ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ποικίλους βαθμούς νεφρικής ανεπάρκειας. Η σχετική AUC και $C_{\max}$ της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήταν 0,8 έως 2 φορές υψηλότερες των επιπέδων σε υγιείς ασθενείς μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης και σε σταθερή κατάσταση. Αυτές οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν ωστόσο, δεν σχετίζονταν με τη σοβαρότητα της νεφρικής δυσλειτουργίας. Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δοσολογίας της αλισκιρένης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η αλισκιρένη δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Η ταυτόχρονη χρήση της αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΒΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Χορήγηση μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης των 300 mg αλισκιρένης συνδέθηκε με πολύ μικρές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης (μεταβολή της $C_{\max}$ μικρότερη από 1,2 φορές, αύξηση της AUC έως και 1,6 φορές) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Το χρονοδιάγραμμα της αιμοδιύλισης δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD). Ως εκ τούτου, εάν η χορήγηση της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που λαμβάνουν αιμοκάθαρση θεωρείται αναγκαία, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς. Ωστόσο, η χρήση της αλισκιρένης δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάστηκε σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία.

Όπως αναμένεται για μία ουσία που αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά από τους νεφρούς, η νεφρική λειτουργία έχει μία σημαντική επίδραση στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης. Με την παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι τιμές AUC της υδροχλωροθειαζίδης αυξάνονται και ο ρυθμός απέκκρισης από τα ούρα μειώνεται. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, έχει παρατηρηθεί 3-πλάσια αύξηση στην AUC της υδροχλωροθειαζίδης. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί 8-πλάσια αύξηση στην AUC.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ηπατική νόσο. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης της αλισκιρένης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης με συνεπακόλουθη αύξηση της AUC κατά 40-60% περίπου. Επομένως, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη συστηματική έκθεση μετά από χορήγηση Rasitrio σε ηλικιωμένους ασθενείς. Όταν χορηγείται μόνη της, η AUC της αλισκιρένης σε ηλικιωμένα άτομα (>65 ετών) είναι 50% υψηλότερη από ότι σε νεαρά άτομα. Ο χρόνος έως την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος για τα ηλικιωμένα και τα νεαρότερα άτομα. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειώνεται, με επακόλουθες αυξήσεις της AUC και της ημίσειας ζωής αποβολής σε ηλικιωμένους ασθενείς. Για το λόγο αυτό, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγείται Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω και αυξημένη προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερους (βλ. παράγραφο 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1).

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης είναι μειωμένη και στους υγιείς και στους υπερτασικούς ηλικιωμένους σε σχέση με νεαρούς υγιείς εθελοντές. Δεν υπάρχουν ειδικά δεδομένα σχετικά με τη δράση της υδροχλωροθειαζίδης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας κάτω των 18 ετών)

Η φαρμακοκινητική του Rasitrio δεν έχει διερευνηθεί. Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη έχει διεξαχθεί σε 74 υπερτασικά παιδιά ηλικίας 1 έως 17 ετών (με 34 ασθενείς ηλικίας 6 έως 12 ετών και 28 ασθενείς ηλικίας 13 έως 17 ετών) που λάμβαναν αμλοδιπίνη μεταξύ 1,25 και 20 mg χορηγούμενη μία ή δύο φορές την ημέρα. Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 ετών και σε εφήβους 13-17 ετών η τυπική κάθαρση σε από του στόματος λήψη (CL/F) ήταν 22,5 και 27,4 l/hr αντίστοιχα στους άνδρες και 16,4 και 21,3 l/hr αντίστοιχα στις γυναίκες. Παρατηρήθηκε μεγάλη διακύμανση στην έκθεση μεταξύ των ατόμων. Είναι περιορισμένα τα στοιχεία που αναφέρονται σε παιδιά κάτω των 6 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη και αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μη κλινικές μελέτες τοξικότητας μόνο για το Rasitrio, καθώς οι μελέτες αυτές έχουν πραγματοποιηθεί για τα επιμέρους συστατικά.

Τα προφίλ τοξικότητας του συνδυασμού αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης και αλισκιρένης/αμλοδιπίνης έχουν χαρακτηριστεί καλά σε προκλινικές μελέτες. Και οι δύο συνδυασμοί ήταν γενικά καλά ανεκτοί στους αρουραίους. Τα ευρήματα από μελέτες τοξικότητας 2 και 13 εβδομάδων με χορήγηση από του στόματος συμφωνούσαν με αυτά που αφορούσαν στα μεμονωμένα συστατικά.

Αλισκιρένη

Το ενδεχόμενο καρκινογένεσης εκτιμήθηκε σε μία μελέτη διάρκειας 2-ετών με αρουραίους καθώς και σε μία μελέτη διάρκειας 6-μηνών με διαγονιδιακά ποντίκια. Δεν ανιχνεύθηκε πιθανότητα καρκινογένεσης. Ένα αδένωμα του παχέος εντέρου και ένα αδеноκαρκίνωμα του τυφλού εντέρου που καταγράφηκαν σε αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκε δόση 1.500 mg/kg/ημερησίως δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Μολονότι η αλισκιρένη έχει γνωστή πιθανότητα ερεθιστικής δράσης, τα όρια ασφαλείας που ελήφθησαν για ανθρώπους στη δόση των 300 mg κατά τη διάρκεια μίας μελέτης σε υγιείς εθελοντές, κρίθηκαν κατάλληλα σε 9-11-φορές βάσει των συγκεντρώσεων στα κόπρανα ή 6-φορές βάσει των συγκεντρώσεων στο βλεννογόνο σε σύγκριση με τα 250 mg/kg/ημέρα στη μελέτη καρκινογένεσης με αρουραίους.

Η αλισκιρένη δεν εμφάνισε κανένα μεταλλαξιογόνο δυναμικό στις *in vitro* και *in vivo* μελέτες μεταλλαξιογένεσης. Οι δοκιμασίες αυτές περιλάμβαναν *in vitro* δοκιμασίες σε βακτηριακά κύτταρα και κύτταρα θηλαστικών, καθώς και *in vivo* εκτιμήσεις σε αρουραίους.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα με αλισκιρένη δεν αποκάλυψαν κανένα στοιχείο εμβρυϊκής τοξικότητας ή τερατογένεσης σε δόσεις έως και 600 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους ή 100 mg/kg/ημέρα σε κουνέλια. Η γονιμότητα, η προγεννητική και η μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκαν στους αρουραίους σε δόσεις έως και 250 mg/kg/ημέρα. Οι δόσεις αυτές στους αρουραίους οδήγησαν σε συστηματική έκθεση 1 έως 4 και 5 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, από τη μέγιστη προτεινόμενη ανθρώπινη δόση (300 mg).

Μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, του αναπνευστικού ή του καρδιαγγειακού. Ευρήματα κατά τη διάρκεια των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα ήταν σύμφωνα με την πιθανότητα τοπικά ερεθιστικής δράσης ή τις αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις της αλισκιρένης.

Αμλοδιπίνη

Τα δεδομένα για την ασφάλεια της αμλοδιπίνης είναι καλά τεκμηριωμένα, τόσο κλινικά όσο και μη κλινικά.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μελέτες αναπαραγωγής με επίμνες και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, βασισμένη σε mg/kg, παρατηρήθηκαν καθυστέρηση τοκετού, αυξημένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση του εμβρύου και του νεογνού.

Δυσλειτουργία γονιμότητας

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα θηλυκά για 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις μέχρι και 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο των 10 mg, βάσει mg/m²). Σε μία άλλη μελέτη σε αρουραίους κατά την οποία στα αρσενικά χορηγήθηκε βεσυλική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της θυλακο-διεγερτικής ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό της ώριμης σπερματίδας και των κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση

Δεν υπήρχαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια όπου δόθηκε στη διαίτα τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια σε συγκέντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg. Η υψηλότερη δόση (για τους ποντικούς, όμοια, και για τους αρουραίους δύο φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg βάσει mg/m²) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους ποντικούς, αλλά όχι για τους αρουραίους.

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν έδειξαν επιδράσεις του φαρμάκου στα γονίδια ή στο επίπεδο των χρωμοσωμάτων.

* Με βάση το βάρος ασθενούς ίσο με 50 kg.

Υδροχλωροθειαζίδη

Προκλινικές αξιολογήσεις για την υποστήριξη της χορήγησης υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους συμπεριελάμβαναν δοκιμασίες γονιδιατοξικότητας *in vitro* και μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας και καρκινογένεσης σε τρωκτικά. Διατίθενται εκτεταμένα κλινικά δεδομένα για την υδροχλωροθειαζίδη, τα οποία αποτυπώνονται στις σχετικές ενότητες.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα των ποντικών και των αρουραίων οποιουδήποτε φύλου σε μελέτες στις οποίες τα είδη αυτά εκτέθηκαν, μέσω της διατροφής, σε δόσεις έως 100 και 4 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα, πριν το ζευγάρισμα και στη διάρκεια της κύησης. Αυτές οι δόσεις της υδροχλωροθειαζίδης στα ποντίκια και τους αρουραίους αντιπροσωπεύουν 19 και 1,5 φορές, αντίστοιχα, τη μέγιστη συνιστώμενη δόση του ανθρώπου σε βάση mg/m². (Στους υπολογισμούς θεωρείται μια δόση από του στόματος 25 mg/ημέρα και ένας ασθενής βάρους 60 kg.)

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Κροσποβιδόνη
Ποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό
Πυρίτιο, άνυδρο κολλοειδές

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μαύρο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Ημερολογιακές κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
2 χρόνια

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
2 χρόνια

Ημερολογιακές κυψέλες PA/Alu/PVC - Alu:
18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ημερολογιακές κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
Μονή συσκευασία που περιέχει 14, 28, 56, 98 δισκία

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
Μονή συσκευασία που περιέχει 30, 90 δισκία
Συσκευασία μονάδων δόσης (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχει 56x1 δισκία
Πολλαπλές συσκευασίες μονάδων δόσης (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 98x1 δισκίο (2 συσκευασίες των 49x1)

Ημερολογιακές κυψέλες PA/Alu/PVC - Alu:
Μονή συσκευασία που περιέχει 14, 28, 56 δισκία
Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 98 δισκία (2 συσκευασίες των 49)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/001-012

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Νοεμβρίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φάρμακο φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική), 5 mg αμλοδιπίνη (ως βεσυλική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ανοιχτό ροζ, ωοειδές, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα, με εντυπωμένο το «LIL» στη μία πλευρά και το «NVR» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rasitrio ενδείκνυται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης ως θεραπεία αντικατάστασης σε ενήλικους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση ρυθμίζεται επαρκώς με το συνδυασμό αλισκιρένης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης χορηγούμενα παράλληλα στο ίδιο επίπεδο δόσης όπως στο συνδυασμό.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Rasitrio είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη από ξεχωριστά δισκία χορηγούμενα παράλληλα, την ίδια ώρα της ημέρας μπορεί να αλλάξουν θεραπεία σε ένα δισκίο με συνδυασμό σταθερών δόσεων, το Rasitrio, που περιέχει τις ίδιες δόσεις με τα ξεχωριστά δισκία.

Ο συνδυασμός σταθερών δόσεων θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αφού τεκμηριωθεί μια σταθερή δράση των μεμονωμένων συστατικών, χορηγούμενα παράλληλα, μετά από τιτλοποίηση της δόσης. Η δόση πρέπει να είναι εξατομικευμένη και προσαρμοσμένη ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

Υπάρχουν δεδομένα για αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με υπόταση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω που λαμβάνουν Rasitrio. Για το λόγο αυτό, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγείται Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της αλισκιρένης σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι 150 mg. Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης στην πλειονότητα των ηλικιωμένων ασθενών αυξάνοντας την δόση στα 300 mg.

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω

Υπάρχουν διαθέσιμα πολύ περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερους (βλ. παράγραφο 5.2). Η χρήση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς για τους οποίους ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης έχει τεκμηριωθεί για τον ελεύθερο συνδυασμό αλυσκιδίνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης που χορηγούνται παράλληλα χωρίς συνοδά θέματα ασφάλειας, ιδιαίτερα υπόταση. Συνιστάται αυξημένη προσοχή, συμπεριλαμβανομένης και της πιο συχνής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² και 59-30 ml/min/1,73 m², αντίστοιχα) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης, το Rasitrio αντενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με ανουρία και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Η ταυτόχρονη χρήση του Rasitrio με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ) ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με προϊούσα ηπατική νόσο. Δεν έχουν καθοριστεί δοσολογικές συστάσεις για την αμλοδιπίνη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Rasitrio σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Το Rasitrio πρέπει να λαμβάνεται με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να παίρνετε χυμό γκρέιπφρουτ μαζί με το Rasitrio (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε άλλα διυδροπυριδινικά παράγωγα ή σε άλλες ουσίες προερχόμενες από τη σουλφοναμίδη.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος με αλυσκιδίνη.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).
- Ανουρία.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Υπονατριαιμία, υπερασβεστιαϊμία, συμπτωματική υπερουριχαιμία και ανθεκτική στη θεραπεία υποκαλιαιμία.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
- Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση αλυσκιδίνης με κυκλοσπορίνη και ιτρακοναζόλη, δύο πολύ ισχυρούς αναστολείς της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gr) και άλλους ισχυρούς αναστολείς της Ρ-gr (π.χ. κινιδίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).
- Η ταυτόχρονη χρήση αλυσκιδίνης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.1).

- Σοβαρή υπόταση.
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας).
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ. υψηλός βαθμός αορτικής στένωσης).
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικές

Σε περίπτωση σοβαρής και επιμένουσας διάρροιας, η θεραπεία με Rasitrio θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Όπως και με οποιοδήποτε αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Συμπτωματική υπόταση συνέβη με υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση που έλαβαν θεραπεία με Rasitrio από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν διπλό συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης, αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης ή αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης.

Μπορεί να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη σε ασθενείς, αλλά είναι πιθανότερες σε ασθενείς με αλλεργία και άσθμα.

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Έχει αναφερθεί ότι τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, προκαλούν εξάρσεις ή ενεργοποιούν το συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης σε υπερτασική κρίση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Σε ευαίσθητα άτομα, έχουν αναφερθεί υπόταση, συγκοπή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερκαλιαιμία και αλλαγές στη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), ειδικά εάν συνδυάζονται φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου δε συνιστάται ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, συνδυάζοντας αλισκιρένη με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) ή αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AYA). Πρέπει να ασκείται στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, της νεφρικής λειτουργίας και των ηλεκτρολυτών εάν η συγχρόνηση κρίνεται απολύτως απαραίτητη.

Η χρήση της αλισκιρένης σε συνδυασμό με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω. Συμπτωματική υπόταση συνέβη με υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση που έλαβαν θεραπεία με Rasitrio από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν διπλό συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης, αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης ή αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης. Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω, είναι πιο ευάλωτοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με υπόταση μετά από θεραπεία με Rasitrio. (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω

Υπάρχουν διαθέσιμα πολύ περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τη χρήση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω. Συνιστάται αυξημένη προσοχή, συμπεριλαμβανομένης και της πιο συχνής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη θνησιμότητα.

Δεν διατίθενται δεδομένα για την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα για το Rasitrio σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 5.1).

Η αλίσκικρένη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια υπό θεραπεία με φουροσεμίδα ή τορασεμίδα (βλ. παράγραφο 4.5).

Κίνδυνος συμπτωματικής υπότασης

Μπορεί να παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με Rasitrio στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ασθενείς με σημαντική υποογκαιμία ή ασθενείς με απώλεια άλατος (π.χ. αυτοί που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών) ή
- Συνδυασμένη χρήση της αλίσκικρένης με άλλους παράγοντες που δρουν στο ΣΡΑΑ.

Η υποογκαιμία ή η απώλεια άλατος πρέπει να διορθώνονται πριν την χορήγηση του Rasitrio ή η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Διαταραχή ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Η θεραπεία με Rasitrio θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας και οποιασδήποτε συνυπάρχουσας υπομαγνησιαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υποκαλιαιμίας ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υποκαλιαιμία. Τα θειαζιδικά διουρητικά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με καταστάσεις στις οποίες εμφανίζεται αυξημένη απώλεια καλίου, για παράδειγμα νεφροπάθειες με απώλεια άλατος και προνεφρική (καρδιογενή) νεφρική δυσλειτουργία. Αν η υποκαλιαιμία αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με την υδροχλωροθειαζίδη το Rasitrio θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι τη διόρθωση και σταθεροποίηση των επιπέδων του καλίου.

Μπορεί να αναπτυχθεί υποκαλιαιμία με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών. Ο κίνδυνος εμφάνισης υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ασθενείς που παρουσιάζουν ταχεία διούρηση, ασθενείς με ανεπαρκή πρόσληψη ηλεκτρολυτών από το στόμα και ασθενείς που λαμβάνουν συγχωρηγούμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Αντιθέτως, κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις του καλίου ορού με την αλίσκικρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο ΣΡΑΑ ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχωρήγηση. Η ταυτόχρονη χρήση της αλίσκικρένης με AMEA ή ΑΥΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3, 4.5 και 4.8).

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορούν να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υπονατρίαμίας και υποχλωραιμικής αλκάλωσης ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υπονατρίαμία. Έχει παρατηρηθεί υπονατρίαμία, συνοδευόμενη από νευρολογικά συμπτώματα (ναυτία, προοδευτικό αποπροσανατολισμό, απάθεια). Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της προϋπάρχουσας υπονατρίαμίας. Σε περίπτωση που αναπτύσσεται σοβαρή ή ταχεία υπονατρίαμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rasitrio, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί μέχρι η νατρίαμία να φτάσει στα φυσιολογικά επίπεδα.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά για διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα του καλίου, νατρίου και μαγνησίου.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεσταιμία και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προυπάρχουσας υπερασβεσταιμίας. Το Rasitrio θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεσταιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεσταιμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπούν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το Rasitrio θα μείωνε ή θα προλάμβανε την προκαλούμενη από διουρητικά υπονατρίαemia. Η έλλειψη χλωρίου είναι γενικά ήπια και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την αζωθαιμία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Όταν το Rasitrio χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών ορού συμπεριλαμβανομένου του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ή $1,70 \text{ mg/dl}$ σε γυναίκες και $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ή $2,00 \text{ mg/dl}$ σε άνδρες ή/και εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), με ιστορικό νεφρικής κάθαρσης, νεφρωσικού συνδρόμου ή νεφραγγειακής υπέρτασης. Το Rasitrio αντενδείκνυται σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ή ανουρία (βλ. παραγράφους 4.2. και 4.3). Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Αναφορικά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο ΣΡΑΑ, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Rasitrio παρουσία καταστάσεων που προδιαθέτουν για νεφρική δυσλειτουργία όπως υποογκαιμία (π.χ. λόγω της απώλειας αίματος, σοβαρής ή παρατεταμένης διάρροιας, συνεχόμενου εμέτου, κ.λπ.), καρδιακή νόσος, ηπατική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης ή νεφρική νόσος. Η ταυτόχρονη χρήση της αλισκιρένης με AMEA ή AYA αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου που λάμβαναν αλισκιρένη, έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας. Σε περίπτωση που εμφανιστούν οποιαδήποτε σημάδια νεφρικής ανεπάρκειας, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η αλισκιρένη.

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού και, επομένως, απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rasitrio αντενδείκνυται σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή με προϊούσα ηπατική νόσο (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Η ημιπερίοδος ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας και οι τιμές της AUC είναι υψηλότερες. Η συνιστώμενη δοσολογία στους ασθενείς αυτούς δεν έχει ακόμη καθοριστεί.

Στένωση της αορτής και της μιτροειδούς, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλα αγγειοδιασταλτικά, εφιστάται ιδιαίτερα η προσοχή κατά τη χρήση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.

Μεταβολικές επιδράσεις και επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα

Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη και να αυξήσουν τα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος στον ορό. Σε διαβητικούς ασθενείς, ενδέχεται να απαιτηθούν αναπροσαρμογές της δόσης της ινσουλίνης ή των λαμβανόμενων από το στόμα υπογλυκαιμικών παραγόντων κατά τη θεραπεία με Rasitrio. Η ταυτόχρονη χρήση του Rasitrio με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (βλ. παράγραφο 4.3).

Λόγω του συστατικού υδροχλωροθειαζίδης, το Rasitrio αντενδείκνυται σε συμπτωματική υπερουριχαιμία (βλ. παράγραφο 4.3). Η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού λόγω της μειωμένης κάθαρσης του ουρικού οξέος και μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει υπερουριχαιμία καθώς και να επισπεύσει την εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας σε ευαίσθητους ασθενείς.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεσταιμία και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προϋπάρχουσας υπερασβεσταιμίας. Το Rasitrio θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεσταιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεσταιμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακόπτονται πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Στένωση των νεφρικών αρτηριών

Δεν υπάρχουν κλινικά ελεγχόμενα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Rasitrio σε ασθενείς με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών, ή στένωση σε μονήρες νεφρό. Ωστόσο, όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος για νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας χρησιμοποιούν αλίσκινη. Επομένως απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν εμφανιστεί νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις και αγγειοοίδημα

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν παρατηρηθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις στη θεραπεία με αλίσκινη (βλ. παράγραφο 4.8). Όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα) σε ασθενείς που χρησιμοποιούν την αλίσκινη.

Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης) (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί αγγειοοίδημα ή αντιδράσεις όμοιες του αγγειοοιδήματος όταν συγχρησιμοποιείται η αλίσκινη με ΑΜΕΑ ή/και ΑΥΑ (βλ. παράγραφο 4.8).

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερευαισθησία.

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αλισκιρένη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Επομένως χρειάζεται προσοχή όταν συνταγογραφείται η αλισκιρένη σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8) ειδικά στην έναρξη της θεραπείας.

Εάν εμφανιστούν αναφυλακτικές αντιδράσεις ή αγγειοοίδημα, το Rasitrio θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να παρέχεται κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση μέχρι να υπάρχει πλήρης και επιβεβαιωμένη εξάλειψη των σημείων και συμπτωμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν στο γιατρό τους οποιαδήποτε σημεία υποδηλώνουν αλλεργικές αντιδράσεις, ιδιαίτερα δυσκολίες στην αναπνοή ή την κατάποση, οίδημα στο πρόσωπο, στα άκρα, στα μάτια, στα χείλη ή τη γλώσσα. Όταν υπάρχει προσβολή στη γλώσσα, στη γλωττίδα ή στον λάρυγγα θα πρέπει να χορηγηθεί αδρεναλίνη. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να παρέχονται τα απαραίτητα μέτρα για να διατηρηθούν ανοιχτές οι δίοδοι αέρα.

Φωτοευαισθησία

Με θειαζιδικά διουρητικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που παρουσιαστεί φωτοευαισθησία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rasitrio συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εάν κριθεί απαραίτητη η εκ νέου χορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προστασία περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή UVA.

Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Η υδροχλωροθειαζίδη, μια σουλφοναμίδα, έχει συσχετιστεί με μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση που έχει σαν αποτέλεσμα οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία εμφάνιση μειωμένης οπτικής οξύτητας, οφθαλμικό πόνο και κατά κανόνα εμφανίζονται μέσα σε λίγες ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Το μη θεραπευμένο οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζίδης όσο το δυνατόν ταχύτερα. Έγκαιρη ιατρική ή χειρουργική θεραπεία μπορεί να χρειαστεί αν η οξεία γλαυκώματι πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέως γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας στις σουλφοναμίδες ή την πενικιλίνη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις του Rasitrio

Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με υπέρταση δεν έδειξε κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση σταθερής κατάστασης (AUC) και στη C_{max} της αλισκιρένης, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες διπλές θεραπείες.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου στον ορό: Η καλιοδιουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μετριάξει το καλιοσυντηρητικό αποτέλεσμα της αλισκιρένης. Ωστόσο, αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμενόταν να ισχυροποιείται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που συσχετίζονται με την απώλεια καλίου και την υποκαλιαιμία (π.χ. λοιπά καλιουρητικά διουρητικά, κορτικοστεροειδή, καθαρτικά, αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH), αμφοτερικίνη, καρβενοξολόνη, νατριούχος πενικιλίνη G, παράγωγα σαλικυλικού οξέος). Αντιθέτως, η συγχορήγηση άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ΣΡΑΑ, των ΜΣΑΦ ή των παραγόντων που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου του ορού. Εάν η συγχορήγηση με έναν παράγοντα που επηρεάζει τα επίπεδα καλίου στον ορό θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται προσοχή. Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) και δε συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού: Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού όταν το Rasitrio χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδος, αντιαρρυθμικά).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), περιλαμβανομένων εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2 αναστολείς), ακετυλοσαλικυλικού οξέος και μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ: Όπως και με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης. Τα ΜΣΑΦ μπορούν επίσης να μειώσουν το διουρητικό και αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της υδροχλωροθειαζίδης.

Σε ορισμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία (αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς) η χορήγηση αλισκιρένης και υδροχλωροθειαζίδης ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση του Rasitrio με ένα ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αλισκιρένης

Αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)

- Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

- Ισχυροί αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)

Μία μελέτη αλληλεπίδρασης με μια μοναδική δόση φαρμάκου σε υγιείς εθελοντές έχει δείξει ότι η κυκλοσπορίνη (200 και 600 mg) αυξάνει την C_{max} της αλισκιρένης 7,5 mg κατά 2,5-φορές περίπου και την AUC κατά 5-φορές περίπου. Η αύξηση μπορεί να είναι μεγαλύτερη με υψηλότερες δόσεις αλισκιρένης. Σε υγιείς εθελοντές, η ιτρακοναζόλη (100 mg) αυξάνει την AUC και την C_{max} της αλισκιρένης (150 mg) μέχρι 6,5-φορές και 5,8-φορές, αντίστοιχα. Επομένως, αντενδείκνυται η συγχορήγηση της αλισκιρένης με ισχυρούς αναστολείς της P-gp (βλ. παράγραφο 4.3).

Δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2)

- Χυμός γκρέιπφρουτ

Η χορήγηση χυμού γκρέιπφρουτ μαζί με αλισκιρένη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC και της C_{max} της αλισκιρένης. Η συγχορήγηση με αλισκιρένη 150 mg οδήγησε σε μείωση 61% της AUC της αλισκιρένης και η συγχορήγηση με αλισκιρένη 300 mg οδήγησε σε μείωση 38% της AUC της αλισκιρένης. Αυτή η μείωση πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή που προκαλεί ο χυμός γκρέιπφρουτ στην διαμεσολαβούμενη μέσω πολυπεπτιδίων που μεταφέρουν οργανικά ανιόντα πρόσληψη της αλισκιρένης μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επομένως, λόγω του κινδύνου της θεραπευτικής αποτυχίας, ο χυμός γκρέιπφρουτ δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το Rasitrio.

Απαιτείται προσοχή σε συγχορήγηση

- Αλληλεπιδράσεις της P-gp

Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύριο εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης. Η ριφαμπικίνη, η οποία είναι επαγωγέας της P-gp, μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης κατά περίπου 50% σε μια κλινική μελέτη. Άλλοι επαγωγείς της P-gp (St. John's wort [βαλσαμόχορτο]) μπορεί να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης. Μολονότι αυτό δεν έχει διερευνηθεί για την αλισκιρένη, είναι επίσης γνωστό ότι η P-gp ελέγχει την πρόσληψη διαφόρων υποστρωμάτων από τους ιστούς και οι αναστολείς της P-gp μπορούν να αυξήσουν το κλάσμα της συγκέντρωσης στους ιστούς προς τη συγκέντρωση στο πλάσμα. Επομένως, οι αναστολείς της P-gp μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του φαρμάκου στους ιστούς περισσότερο από ότι τα επίπεδα στο πλάσμα. Η πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις με το φάρμακο στο P-gp σημείο φαίνεται να εξαρτάται από το βαθμό αναστολής αυτού του μεταφορέα.

- *Ηπιοι αναστολείς της P-gr*

Η συγχορήγηση κετοκοναζόλης (200 mg) ή βεραπαμίλης (240 mg) με αλισκιρένη (300 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 76% ή 97% στην AUC της αλισκιρένης, αντίστοιχα. Η αλλαγή στα επίπεδα του πλάσματος της αλισκιρένης κατά την παρουσία της κετοκοναζόλης ή βεραπαμίλης αναμένεται να είναι μέσα στα όρια τα οποία θα μπορούσαν να επιτευχθούν εάν διπλασιαζόταν η δόση της αλισκιρένης. Δόσεις αλισκιρένης μέχρι 600 mg ή διπλάσιες της υψηλότερης συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης έχει φανεί να είναι καλά ανεκτές σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι συγχορήγηση αλισκιρένης με κετοκοναζόλη ενισχύει την απορρόφηση της αλισκιρένης από το γαστρεντερικό σύστημα και μειώνει την χολική απέκκριση. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν η αλισκιρένη χορηγείται με κετοκοναζόλη, βεραπαμίλη ή με άλλους ήπιους αναστολείς της P-gr (κλαριθρομυκίνη, τελθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, αμιδοαρόνη).

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου στον ορό*

Η συγχορήγηση άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ΣΡΑΑ, των ΜΣΑΦ ή των παραγόντων που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου του ορού. Εάν η συγχορήγηση με έναν παράγοντα που επηρεάζει το επίπεδο καλίου στον ορό θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται προσοχή. Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

- *Φουροσεμίδα και τορασεμίδα*

Η από του στόματος συγχορήγηση αλισκιρένης με φουροσεμίδα δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης όμως μείωσε την έκθεση στη φουροσεμίδα κατά 20-30% (δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φουροσεμίδα όταν χορηγηθεί ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια). Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις φουροσεμίδης (60 mg/ημερησίως) συγχορηγούμενες με αλισκιρένη (300 mg/ημερησίως) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η ουρική απέκκριση νατρίου και ο όγκος των ούρων μειώθηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 ωρών κατά 31% και 24% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη φουροσεμίδα σε μόνον θεραπεία. Το μέσο βάρος των ασθενών που λάβανε ταυτόχρονα φουροσεμίδα με 300 mg αλισκιρένη (84,6 kg) ήταν υψηλότερο από ότι το βάρος των ασθενών που έλαβαν μόνο φουροσεμίδα (83,4 kg). Παρατηρήθηκαν μικρότερες αλλαγές στη φαρμακοκινητική και στην αποτελεσματικότητα της φουροσεμίδης με αλισκιρένη 150 mg/ημερησίως.

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν υπέδειξαν ότι χρησιμοποιήθηκαν υψηλότερες δόσεις τορασεμίδης στην συγχορήγηση με αλισκιρένη. Η νεφρική απέκκριση της τορασεμίδης είναι γνωστό ότι μεσολαβείται από μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OATs). Η αλισκιρένη απεκκρίνεται ελάχιστα μέσω της νεφρικής οδού και μόνο το 0,6% της δόσης της αλισκιρένης ανακτάται στα ούρα μετά την από του στόματος χορήγηση (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεδομένου ότι η αλισκιρένη έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα υπόστρωμα των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1A2 (OATP1A2) (βλ. αλληλεπίδραση με τους αναστολείς των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)), υπάρχει δυνατότητα η αλισκιρένη να μειώνει την έκθεση της τορασεμίδης στο πλάσμα μέσω παρεμβολής στην διαδικασία απορρόφησης της.

Σε ασθενείς που έλαβαν από του στόματος θεραπεία με αλισκιρένη και φουροσεμίδα ή τορασεμίδα, συνιστάται συνεπώς η παρακολούθηση των επιδράσεων της φουροσεμίδης ή τορασεμίδης κατά την έναρξη και προσαρμογή της θεραπείας της φουροσεμίδης, τορασεμίδης ή της αλισκιρένης προς αποφυγή αλλαγών του όγκου του εξωκυττάριου υγρού και πιθανών περιπτώσεων υπερφόρτωσης όγκου (βλ. παράγραφο 4.4).

- *Βαρφαρίνη*

Δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης.

- *Τροφικές αλληλεπιδράσεις*

Γεύματα (με χαμηλό ή υψηλό περιεχόμενο λιπαρών) έχει φανεί ότι μειώνουν σημαντικά την απορρόφηση της αλισκιρένης (βλ. παράγραφο 4.2).

Όχι αλληλεπιδράσεις

- Ουσίες που έχουν διερευνηθεί σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες της αλισκιρένης περιλαμβάνουν ακενοκουμαρόλη, ατενολόλη, σελεκοξίμπη, πιогλιταζόνη, αλλοπουρινόλη, ισοσorbitide-5-μονονιτρική και υδροχλωροθειαζίδη. Δεν έχουν εντοπιστεί αλληλεπιδράσεις.
- Η συγχορήγηση αλισκιρένης με μετορμίνη ($\downarrow$ 28%), αμλοδιπίνη ($\uparrow$ 29%) ή σιμετιδίνη ($\uparrow$ 19%) είχε ως αποτέλεσμα την μεταξύ 20% και 30% μεταβολή των C_{max} ή AUC της αλισκιρένης. Όταν χορηγήθηκε μαζί με ατορβαστατίνη, οι AUC και C_{max} σταθερής κατάστασης της αλισκιρένης αυξήθηκαν κατά 50%. Η συγχορήγηση της αλισκιρένης δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της μετορμίνης ή της αμλοδιπίνης. Ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης της αλισκιρένης ή των παραπάνω συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.
- Η βιοδιαθεσιμότητα της διγοξίνης και της βεραπαμίλης μπορεί να μειωθεί ελαφρά λόγω της αλισκιρένης.

Αλληλεπιδράσεις με CYP450

Η αλισκιρένη δεν αναστέλλει τα ισοένζυμα CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A). Η αλισκιρένη δεν επάγει το CYP3A4. Επομένως η αλισκιρένη δεν αναμένεται να επηρεάζει τη συστηματική έκθεση ουσιών, οι οποίες αναστέλλουν, επάγουν αυτά τα ένζυμα ή μεταβολίζονται από αυτά. Η αλισκιρένη μεταβολίζεται ελάχιστα από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις λόγω της αναστολής ή επαγωγής του ισοενζύμου CYP450. Ωστόσο, επιπρόσθετα οι αναστολές CYP3A4 επιδρούν συχνά στην P-gr. Συνεπώς μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση αλισκιρένης κατά τη συγχορήγηση με αναστολές CYP3A4 που επίσης αναστέλλουν την P-gr (βλ. άλλες αναφορές για την P-γλυκοπρωτεΐνη στην παράγραφο 4.5).

Υποστρώματα ή ασθενείς αναστολές της P-gr

Δεν έχουν παρατηρηθεί σχετικές αλληλεπιδράσεις με την ατενολόλη, διγοξίνη, αμλοδιπίνη ή την σιμετιδίνη. Όταν χορηγήθηκε αλισκιρένη (300 mg) με ατορβαστατίνη (80 mg), η AUC και η C_{max} σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν κατά 50%. Σε πειραματόζωα, έχει φανεί ότι η P-gr είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της βιοδιαθεσιμότητας της αλισκιρένης. Επομένως, επαγωγείς της P-gr (St. John's wort [βαλσαμόχορτο], ριφαμπικίνη) μπορούν να μειώσουν την βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης.

Αναστολές πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (PMOA)

Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι η αλισκιρένη μπορεί να είναι ένα υπόστρωμα των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων. Επομένως, υπάρχει το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων μεταξύ αναστολέων PMOA και αλισκιρένης, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα (βλ. αλληλεπίδραση με χυμό γκρέιπφρουτ).

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αμλοδιπίνης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση

- Αναστολές του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολές του CYP3A4 (αναστολές πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη. Η κλινική μετάφραση αυτών των φαρμακοκινητικών διαφοροποιήσεων ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς, μπορεί να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δοσολογίας.

- *Επαγωγείς του CYP3A4*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση των επαγωγέων του CYP3A4 στην αμλοδιπίνη. Η συγχορήγηση των επαγωγέων του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικόν το διάτρητον (βαλσαμόχορτο)] μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα. Η αμλοδιπίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με επαγωγείς του CYP3A4.

- *Χυμός γκρέιπφρουτ*

Δεν συνιστάται η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ καθώς μπορεί να αυξηθεί η βιοδιαθεσιμότητα σε ορισμένους ασθενείς, με αποτέλεσμα την αύξηση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

- *Δαντρολένιο (έγχυση)*

Μετά από χορήγηση βεραπαμίλης και δαντρολενίου ενδοφλεβίως σε ζώα, παρατηρήθηκε θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιογενής καταπληξία σχετιζόμενη με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται η αποφυγή συγχορήγησης αναστολέων διαύλων του ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήγη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

- Η δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης της αμλοδιπίνης ενισχύει τη δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.
- Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων των 10 mg αμλοδιπίνης με 80 mg σιμβαστατίνης οδήγησε σε αύξηση 77% της έκθεσης στη σιμβαστατίνη σε σύγκριση με τη σιμβαστατίνη μόνη της. Συνιστάται να περιοριστεί η δόση της σιμβαστατίνης σε 20 mg ημερησίως σε ασθενείς με αμλοδιπίνη.

Καμία αλληλεπίδραση

- Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η αμλοδιπίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης, της βαρφαρίνης ή της κυκλοσπορίνης.

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης

Όταν χορηγούνται παράλληλα, τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με θειαζιδικά διουρητικά:

Δε συνιστάται

- *Λίθιο*

Οι θειαζίδες μειώνουν τη νεφρική κάθαρση του λιθίου, επομένως, με την υδροχλωροθειαζίδα ενδέχεται να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας του λιθίου. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση λιθίου και υδροχλωροθειαζίδης. Εάν αυτός ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό κατά την συγχορήγηση.

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση

- *Οινόπνευμα, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά*

Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με ουσίες που επίσης μειώνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. μειώνοντας τη δραστηριότητα του συμπαθητικού κεντρικού νευρικού συστήματος ή την άμεση αγγειοδιαστολή) μπορεί να ενισχύσει την ορθοστατική υπόταση.

- *Αμανταδίνη*

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί η αμανταδίνη.

- *Αντιδιαβητικοί παράγοντες (π.χ. ινσουλίνη και λαμβανόμενοι από το στόμα αντιδιαβητικοί παράγοντες)*

Οι θειαζίδες μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος. (βλ. παράγραφο 4.4). Η μετφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης που επάγεται από τη λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που συνδέεται με την υδροχλωροθειαζίδη.

- *Αντιχολινεργικοί παράγοντες και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την κινητικότητα του στομάχου*

Η βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών θειαζιδικού τύπου μπορεί να αυξηθεί από αντιχολινεργικούς παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη), προφανώς λόγω της μείωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου. Αντίθετα, αναμένεται ότι οι προκινητικές ουσίες όπως η σισαπρίδη μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικού τύπου διουρητικών.

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας*

Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές των δόσεων των ουρικοζουρητικών φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης της προβενεσίδης ή της σουλφινολαζόνης. Η συγχρόνηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσει την επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes)*

Λόγω του κινδύνου υποκαλιμίας, η υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes), ιδίως αντιαρρυθμικά κλάσεως Ia και III και μερικά αντιψυχωσικά.

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το επίπεδο του νατρίου στον ορό*

Η υπονατρίαιμική δράση των διουρητικών μπορεί να ενταθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων όπως τα αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιεπιληπτικά, κλπ. Ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη μακροχρόνια χορήγηση αυτών των φαρμάκων.

- *Β αναστολείς και διαζοξίδη*

Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με β-αποκλειστές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να ενισχύσουν την υπεργλυκαιμική επίδραση της διαζοξίδης.

- *Ρητίνες ανταλλαγής ιόντων*

Η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών, περιλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μειώνεται από τη χολεστυραμίνη ή την κολεστιπόλη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπο-θεραπευτικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών. Ωστόσο, η ρύθμιση της δοσολογίας της υδροχλωροθειαζίδης και της ρητίνης, έτσι ώστε η υδροχλωροθειαζίδη να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση των ρητινών, δυνάμει θα ελαχιστοποιήσει την αλληλεπίδραση.

- *Βιταμίνη D και άλατα ασβεστίου*

Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με βιταμίνη D ή άλατα ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου του ορού. Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερασβεστιαμία (π.χ. υπερπαραθυρεοειδισμός, κακοήθεια ή νόσους που διαμεσολαβούνται από την βιταμίνη D) με την αύξηση της σωληναριακής επαναπορρόφησης του ασβεστίου.

- *Μη εκπολωτικά χαλαρωτικά των σκελετικών μυών*

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενισχύουν τη δράση των μυοσκελετικών χαλαρωτικών όπως των παραγώγων του κουραρίου.

- *Κυτταροτοξικοί παράγοντες*

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μειώσουν την νεφρική αποβολή κυτταροτοξικών παραγόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές τους επιδράσεις.

- *Διγοξίνη ή άλλες γλυκοσίδες δακτυλίτιδας*

Η επαγόμενη από θειαζίδες υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία ευνοεί την εκδήλωση επαγόμενων από δακτυλίτιδα καρδιακών αρρυθμιών (βλ. παράγραφο 4.4).

- *Μεθυλντόπα*

Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας που παρουσιάστηκαν με την ταυτόχρονη χρήση υδροχλωροθειαζίδης και μεθυλντόπας.

- *Σκιαγραφικοί παράγοντες ιωδίου*

Σε περίπτωση επαγόμενης από διουρητικά αφυδάτωσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ειδικά με υψηλές δόσεις ιωδιούχων σκευασμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατωθούν εκ νέου πριν από τη χορήγηση.

- *Αμίνες που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη)*

Η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να μειώσει την ανταπόκριση στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες όπως η νοραδρεναλίνη. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης είναι αβέβαιη και δεν αρκεί για να αποκλειστεί η χρήση τους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που συνταγογραφούν Rasitrio πρέπει να συμβουλεύουν τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία σχετικά με τους ενδεχόμενους κινδύνους στη διάρκεια της κύησης. Πριν από μια προγραμματισμένη κύηση θα πρέπει να γίνεται αλλαγή σε κατάλληλη εναλλακτική αντιυπερτασική θεραπεία, δεδομένου ότι το Rasitrio δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της αλισκιρένης σε έγκυες γυναίκες. Η αλισκιρένη δεν είχε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3). Άλλες ουσίες, οι οποίες δρουν άμεσα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης έχουν συσχετιστεί με σοβαρές εμβρυϊκές δυσπλασίες και θάνατο του νεογνού. Όπως κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δρα άμεσα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η αλισκιρένη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης στην ανθρώπινη κύηση δεν έχει τεκμηριωθεί. Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους δεν έχουν δείξει τοξικότητα εξαιρουμένης της καθυστερημένης ημερομηνίας τοκετού και της παρατεταμένης διάρκειας του τοκετού σε δόσεις 50 φορές πάνω από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση στην εγκυμοσύνη συνιστάται μόνο αν δεν υπάρχει ασφαλέστερη εναλλακτική θεραπεία και όταν η ίδια η νόσος επισείει μεγαλύτερο κίνδυνο για τη μητέρα και το έμβρυο.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδα κατά την εγκυμοσύνη, ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Βασιζόμενοι στον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την εμβryo-πλακουντική άρδευση και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και νεογνικές επιδράσεις όπως ίκτερο, διαταραχές στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία, λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου του πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς την ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις, όπου καμία άλλη θεραπεία δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί.

Το Rasitrio δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Το Rasitrio αντενδείκνυται στη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου (βλ. παράγραφο 4.3).

Αν διαπιστωθεί κύηση στη διάρκεια της θεραπείας, το Rasitrio πρέπει να διακόπτεται το συντομότερο δυνατό.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αλισκιδίνη και/ή η αμλοδιπίνη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Η αλισκιδίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των αρουραίων.

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε υψηλές δόσεις προκαλούν έντονη διούρηση που μπορεί να αναστείλει την παραγωγή γάλακτος.

Η χρήση του Rasitrio δεν συνιστάται κατά το θηλασμό. Εάν το Rasitrio χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό, θα πρέπει να χορηγείται σε όσο το δυνατόν χαμηλότερη δοσολογία.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα με τη χρήση του Rasitrio.

Σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αναφέρθηκαν αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με τη δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών (βλ. παράγραφο 5.3). Η γονιμότητα των αρουραίων δεν επηρεάστηκε από δόσεις αλισκιδίνης έως 250 mg/kg/ημέρα και υδροχλωροθειαζίδης 4 mg/kg/ημέρα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η λήψη του Rasitrio μπορεί ενίοτε να προκαλέσει ζάλη ή υπνηλία.

Η αμλοδιπίνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Αν οι ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη εμφανίσουν ζάλη, υπνηλία, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία, η ικανότητα αντίδρασης μπορεί να διαταραχθεί.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Συνδυασμός αλισκιρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης

Το προφίλ ασφάλειας του Rasitrio που παρουσιάζεται παρακάτω βασίζεται σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με το Rasitrio και στο γνωστό προφίλ ασφάλειας των μεμονωμένων συστατικών αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη. Οι πληροφορίες ασφάλειας για το Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω είναι περιορισμένες.

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το Rasitrio είναι η υπόταση και η ζάλη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του Rasitrio (αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη) και αναφέρονται στις αντίστοιχες παραγράφους για τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να συμβούν με το Rasitrio.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για την αλισκιρένη, την αμλοδιπίνη και την υδροχλωροθειαζίδη ταξινομούνται με βάση τη σειρά συχνότητας, με τις συχνότερες να εμφανίζονται πρώτα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πληροφορίες για το Rasitrio

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Ζάλη
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Υπόταση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Περιφερικό οίδημα

Το περιφερικό οίδημα είναι μια γνωστή, δόσοεξαρτώμενη ανεπιθύμητη ενέργεια της αμλοδιπίνης και έχει επίσης αναφερθεί με τη θεραπεία με αλισκιρένη από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Η επίπτωση του περιφερικού οιδήματος για το Rasitrio σε μια βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με δύο δραστικούς παράγοντες μελέτη ήταν 7,1%, έναντι 8,0% για τον διπλό συνδυασμό αλισκιρένη/αμλοδιπίνη, 4,9% για τον διπλό συνδυασμό αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη και 2,0% για τον διπλό συνδυασμό αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη.

Η επίπτωση οποιωνδήποτε ανεπιθύμητων ενεργειών που πιθανώς σχετίζονται με υπόταση σε μια βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη ήταν 4,9% με το Rasitrio έναντι έως 3,7% με τους διπλούς συνδυασμούς. Στους ασθενείς ≥ 65 ετών η επίπτωση ήταν 10,2% με το Rasitrio έναντι έως 5,4% με τους διπλούς συνδυασμούς.

Πρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να συμβούν με το Rasitrio, ακόμη και αν δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές.

Αλισκιρένη

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αναφυλακτική αντίδραση και αγγειοοίδημα, τα οποία έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και μπορεί να συμβούν σπάνια (λιγότερο από 1 περίπτωση ανά 1.000 ασθενείς). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η διάρροια.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι γνωστές ανεπιθύμητες αντιδράσεις της αλισκιρένης παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα χρησιμοποιώντας την ίδια συνθήκη που περιγράφεται παραπάνω για τον σταθερό συνδυασμό.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις, αντιδράσεις υπερευαισθησίας
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Ζάλη
Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών, περιφερικό οίδημα
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Μη γνωστές:	Ηπατικές διαταραχές*, ίκτερος, ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια**
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένων συνδρόμου Stevens Johnson, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση
Σπάνιες	Αγγειοοίδημα, ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές:	Αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Υπερκαλιαιμία
Όχι συχνές	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα
Σπάνιες	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος, κρεατινίνη αίματος αυξημένη

*Μεμονωμένες περιπτώσεις ηπατικής διαταραχής με κλινικά συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα σημαντικής ηπατικής δυσλειτουργίας.

**Συμπεριλαμβανομένης μιας περίπτωσης «αιφνίδιας ηπατικής ανεπάρκειας» κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, στην οποία δεν μπορεί να αποκλειστεί η αιτιώδης συσχέτιση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών:

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων και το αγγειοοίδημα έχουν εμφανιστεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, αγγειοοίδημα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη εμφανίστηκαν σπάνια με ποσοστά εμφάνισης συγκρίσιμα με θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή με τα φάρμακα σύγκρισης.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα). Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλων φαρμάκων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (AMEA ή ΑΥΑ).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αγγειοοιδήματος ή αντιδράσεις όμοιες του αγγειοοιδήματος όταν συγχρησιμοποιείται η αλισκιρένη με AMEA ή/και ΑΥΑ.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν επίσης αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση εμφάνισης σημείων που υποδηλώνουν αντίδραση υπερευαισθησίας/αγγειοοίδημα (ιδιαίτερα δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα άκρα, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα, ζάλη) οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχει παρατηρηθεί αρθραλγία. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτό συνέβη ως συνέπεια της αντίδρασης υπερευαισθησίας.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου, νεφρική δυσλειτουργία και περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρακλινικές εξετάσεις: Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, διαταραχές σε συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους που είχαν κλινική σημασία σπάνια συσχετίστηκαν με την χορήγηση της αλισκιρένης. Σε κλινικές μελέτες με υπερτασικούς ασθενείς, η αλισκιρένη δεν παρουσίασε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην ολική χοληστερόλη, την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλη (HDL-C), τα τριγλυκερίδια νηστείας, τη γλυκόζη νηστείας ή το ουρικό οξύ.

Αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης: Παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη (μέση μείωση περίπου 0,05 mmol/l και 0,16 του ποσοτικού όγκου, αντίστοιχα). Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω αναιμίας. Αυτές οι επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο ΣΡΑΑ, όπως οι AMEA και οι ΑΥΑ.

Κάλιο ορού: Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις του καλίου ορού με την αλισκιρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο ΣΡΑΑ ή με ΜΣΑΦ. Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχορήγηση. Η ταυτόχρονη χρήση της αλισκιρένης με ΑΥΑ ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3, 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός: Με βάση τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας από μια φαρμακοκινητική μελέτη με αλισκιρένη σε 39 παιδιά με υπέρταση ηλικίας 6-17 ετών, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένεται να είναι παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται σε υπερτασικούς ενήλικες. Όσον αφορά στους άλλους αναστολείς ΣΡΑΑ, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια στα παιδιά που έλαβαν θεραπεία με αλισκιρένη είναι ο πονοκέφαλος.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Αλλεργικές αντιδράσεις
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ σπάνιες	Υπεργλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αϋπνία, μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους), κατάθλιψη
Σπάνιες	Σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Υπνηλία, κεφαλαλγία (ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας)
Όχι συχνές	Τρόμος, δυσγευσία, συγκοπή, υπαισθησία, παραισθησία
Πολύ σπάνιες	Υπερτονία, περιφερική νευροπάθεια
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της διπλοπλίας)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Αίσθημα παλμών
Πολύ σπάνιες	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κολπικής μαρμαρυγής)
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Έξαψη
Πολύ σπάνιες	Αγγειίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, των θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Δύσπνοια, ρινίτιδα
Πολύ σπάνιες	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Κοιλιακό άλγος, ναυτία
Όχι συχνές	Έμετος, δυσπεψία, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης διάρροιας και δυσκοιλιότητας), ξηροστομία
Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία των ούλων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ σπάνιες	Ηπατίτιδα, ίκτερος, αύξηση ηπατικών ενζύμων (ομοιάζουσα κυρίως με χολόσταση)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, υπερίδρωση, κνησμός, εξάνθημα
Πολύ σπάνιες	Αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Οίδημα των αστραγάλων
Όχι συχνές	Αρθραλγία, μυαλγία, μυϊκές κράμπες, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	Διαταραχή ούρησης, νυκτουρία, συχνουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	Ανικανότητα, γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Οίδημα, κόπωση
Όχι συχνές	Θωρακικό άλγος, εξασθένηση, άλγος, αίσθημα κακουχίας
Παρακλινικές εξετάσεις	
Όχι συχνές	Αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις έχει αναφερθεί εξωπυραμидικό σύνδρομο.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη χορηγείται εκτεταμένα εδώ και πολλά χρόνια, συχνά σε υψηλότερες δόσεις από αυτές που περιέχονται στο Rasitrio. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Σπάνιες	Θρομβοπενία, μερικές φορές με πορφύρα
Πολύ σπάνιες	Ακοκκιοκυτταραιμία, καταστολή του μυελού των οστών, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία
Μη γνωστές	Απλαστική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Υποκαλιαιμία
Συχνές	Υπερουριχαιμία, υπομαγνησιαιμία, υπονατρία
Σπάνιες	Υπερασβεστιαίμια, υπεργλυκαιμία, επιδείνωση της διαβητικής μεταβολικής κατάστασης
Πολύ σπάνιες	Υποχλωριαμική αλκάλωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Σπάνιες	Κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Σπάνιες	Ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	
Σπάνιες	Μείωση οπτικής οξύτητας
Μη γνωστές	Γlauκώμα κλειστής-γωνίας
Καρδιακές διαταραχές	
Σπάνιες	Καρδιακές αρρυθμίες
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Ορθοστατική υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ σπάνιες	Αναπνευστική δυσχέρεια (συμπεριλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Μειωμένη όρεξη, ήπια ναυτία και έμετος
Σπάνιες	Κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, διάρροια
Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Σπάνιες	Ενδοηπατική χολόσταση, ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Κνίδωση και άλλες μορφές εξανθήματος
Σπάνιες	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας
Πολύ σπάνιες	Δερματικές αντιδράσεις που μοιάζουν με δερματικό ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου, νεκρωτική αγγειίτιδα και τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Μη γνωστές	Πολύμορφο ερύθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Μη γνωστές Μυϊκός σπασμός

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές Νεφρική δυσλειτουργία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές Ανικανότητα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Μη γνωστές Εξασθένηση, πυρεξία

Παρακλινικές εξετάσεις

Πολύ συχνές Αύξηση στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων

Σπάνιες Γλυκοζουρία

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η πιο πιθανή εκδήλωση της υπερδοσολογίας για το Rasitrio θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση του συνδυασμού της αλισκιρένης, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης.

Με την αλισκιρένη, η πιο πιθανή εκδήλωση της υπερδοσολογίας θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης.

Με την αμλοδιπίνη, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η σημαντική υπερδοσολογία θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανώς αντανακλαστική ταχυκαρδία. Με την αμλοδιπίνη έχει επίσης αναφερθεί σημαντική και δυνητικώς παρατεταμένη συστηματική υπόταση που μπορεί να περιλαμβάνει έως και καταπληξία με θανατηφόρο κατάληξη.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατριαιμία) και αφυδάτωση ως αποτέλεσμα της υπερβολικής διούρησης. Τα συχνότερα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκούς σπασμούς και/ή να εντείνει καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με την παράλληλη χρήση γλυκοσιδών δακτυλίτιδας ή ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Θεραπεία

Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση με το Rasitrio, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική θεραπεία.

Η κλινικά σημαντική υπόταση λόγω υπερδοσολογίας από την αμλοδιπίνη καθιστά αναγκαία την ενεργή καρδιαγγειακή υποστήριξη συμπεριλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των άκρων και προσοχής στον κυκλοφορούντα όγκο υγρών και της αποβολής των ούρων.

Ένα αγγειοσυσπαστικό μπορεί να βοηθήσει στην αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, με την προϋπόθεση ότι δεν αντενδείκνυται η χρήση του. Το ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να αποβεί επωφελές στην προσπάθεια αναστροφής των επιδράσεων αποκλεισμού από διαύλους ασβεστίου.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η πλύση στομάχου μπορεί να βοηθήσει. Σε υγιείς εθελοντές η χρήση άνθρακα έως και 2 ώρες μετά από τη χορήγηση 10 mg αμλοδιπίνης έχει δείξει ότι μειώνει τον ρυθμό απορρόφησης της αμλοδιπίνης.

Εφόσον η αμλοδιπίνη συνδέεται σε υψηλό βαθμό με πρωτεΐνες, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανό να ωφελήσει.

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση, η κάθαρση μέσω αιμοδιύλισης της αλίσκικρένης ήταν χαμηλή (<2% της κάθαρσης μετά από του στόματος λήψη). Συνεπώς, η αιμοδιύλιση δεν είναι ο κατάλληλος τρόπος για την αντιμετώπιση της υπερβολικής έκθεσης με αλίσκικρένη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστολείς ρενίνης; κωδικός ATC C09XA54

Το Rasitrio συνδυάζει τρεις αντιυπερτασικές δραστικές ουσίες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: η αλίσκικρένη ανήκει στην κατηγορία των άμεσων αναστολέων της ρενίνης, η αμλοδιπίνη στην κατηγορία των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και η υδροχλωροθειαζίδη στην κατηγορία των διουρητικών θειαζίδης. Σε συνδυασμό, οι τεκμηριωμένες δράσεις της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, της μεσολαβούμενης από διαύλους ασβεστίου αγγειοδιαστολής και της απέκκρισης χλωριούχου νατρίου οδηγούν σε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι οι αντίστοιχοι διπλοί συνδυασμοί.

Συνδυασμός αλίσκικρένη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση Rasitrio παρείχε κλινικά σημαντικές μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση που διατηρήθηκαν σε ολόκληρο το 24-ωρο διάστημα μεταξύ των δόσεων. Οι μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης για το Rasitrio έναντι κάθε διπλού συνδυασμού παρατηρήθηκαν σε κάθε ώρα, συμπεριλαμβανομένων των πολύ πρωινών ωρών της 24ωρης περιπατητικής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης.

Το Rasitrio μελετήθηκε σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη σε 1.181 ασθενείς, εκ των οποίων 773 ταξινομήθηκαν ως μέτρια υπερτασικοί (msSBP 160-180 mmHg) και 408 ως σοβαρά υπερτασικοί (msSBP >180 mmHg) στην έναρξη. Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών ήταν παχύσαρκοι (49%) και πάνω από 14% του συνολικού πληθυσμού είχε διαβήτη. Στη διάρκεια των πρώτων 4 εβδομάδων διπλά τυφλής θεραπείας, οι ασθενείς έλαβαν τριπλό συνδυασμό αλίσκικρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) ή διπλούς συνδυασμούς αλίσκικρένης/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), αλίσκικρένης/αμλοδιπίνης 150/5 mg (N=282) και αμλοδιπίνης/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αναγκαστική τιτλοποίηση προς υψηλότερες δόσεις μετά από 4 εβδομάδες, για επιπλέον 4 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με αλίσκικρένη/αμλοδιπίνη/HCTZ 300/10/25 mg, αλίσκικρένη/HCTZ 300/25 mg, αλίσκικρένη/αμλοδιπίνη 300/10 mg και αμλοδιπίνη/HCTZ 10/25 mg.

Σε αυτήν τη μελέτη, το Rasitrio σε δόση 300/10/25 mg παρείχε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική), σε σχέση με την έναρξη, κατά 37,9/20,6 mmHg, έναντι 31,4/18,0 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζιδης (300/25 mg) και 30,8/17,0 mmHg με τον συνδυασμό αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης (10/25 mg), σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση. Σε ασθενείς με σοβαρή υπέρταση (SBP $\geq$ 180 mmHg), η μείωση της αρτηριακής πίεσης από την έναρξη για το Rasitrio και τους διπλούς συνδυασμούς αντίστοιχα ήταν 49,5/22,5 mmHg, έναντι 38,1/17,6 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζιδης (300/25 mg) και 39,9/17,8 mmHg με τον συνδυασμό αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης (10/25 mg). Σε έναν υποπληθυσμό 588 ασθενών, στους οποίους ασθενείς >65 ετών αντιπροσωπεύοντουσαν σπάνια και σε αυτούς ασθενείς >75 ετών αντιπροσωπεύοντουσαν ακόμα πιο σπάνια, ο συνδυασμός αλισκιρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης (300/10/25 mg) παρείχε μία μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική), σε σχέση με την έναρξη, κατά 39,7/21,1 mmHg, έναντι 31,3/18,74 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζιδης (300/25 mg) και 29,2/16,4 mmHg με τον συνδυασμό αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης (10/25 mg) (ο υποπληθυσμός αποτελείται από ασθενείς χωρίς παρεκκλίνουσες αναγνώσεις, που καθορίζονται ως διαφορά μεταξύ αναγνώσεων συστολικής αρτηριακής πίεσης $\geq$ 10 mmHg στην έναρξη ή στο καταληκτικό σημείο). Η δράση του Rasitrio παρατηρήθηκε ήδη μία εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας. Η δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τον δείκτη μάζας σώματος και σχετιζόμενες με αυξημένο σωματικό βάρος διαταραχές (μεταβολικό σύνδρομο και διαβήτης).

Το Rasitrio συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος (PRA) (-34%), σε σχέση με την έναρξη, ενώ ο διπλός συνδυασμός αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης αύξησε την PRA (+170%). Οι κλινικές συνέπειες των διαφορών στη δράση επί της PRA δεν είναι γνωστές προς το παρόν.

Σε μια ανοιχτή μελέτη ασφάλειας 28 έως 54 εβδομάδων, μετρήθηκε η αποτελεσματικότητα ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο και το Rasitrio σε δόση 300/10/25 mg παρείχε μειώσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική) κατά 37,3/21,8 mmHg στη διάρκεια 28 έως 54 εβδομάδων θεραπείας. Η αποτελεσματικότητα του Rasitrio διατηρήθηκε επί ένα έτος θεραπείας, χωρίς ενδείξεις απώλειας της δράσης.

Σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη 36 εβδομάδων σε ηλικιωμένους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελεγχόταν με αλισκιρένη/HCTZ 300/25 mg (SBP $\geq$ 140 mmHg), κλινικά σημαντική περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκε στο καταληκτικό σημείο των 36 εβδομάδων για τους ασθενείς που έλαβαν Rasitrio σε δόση 300/10/25 mg (από μειώσεις των msSBP/msDBP 15,0/8,6 mmHg την εβδομάδα 22 σε μειώσεις 30,8/14,1 mmHg στο καταληκτικό σημείο των 36 εβδομάδων).

Το Rasitrio έχει χορηγηθεί σε περισσότερους από 1.155 ασθενείς σε ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων 182 ασθενών που έλαβαν θεραπεία επί ένα έτος ή περισσότερο. Η θεραπεία με Rasitrio ήταν καλά ανεκτή σε δόσεις έως 300 mg/10 mg/25 mg με συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών παρόμοια με αυτήν των αντίστοιχων διπλών συνδυασμών, με εξαίρεση τη συμπτωματική υπόταση. Η επίπτωση οποιωνδήποτε ανεπιθύμητων ενεργειών πιθανώς σχετιζόμενων με υπόταση σε μια βραχυχρόνια ελεγχόμενη μελέτη ήταν 4,9% με το Rasitrio έναντι έως 3,7% με τους διπλούς συνδυασμούς. Σε ασθενείς $\geq$ 65 ετών η επίπτωση ήταν 10,2% με το Rasitrio έναντι έως 5,4% με τους διπλούς συνδυασμούς.

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν έδειξε να συσχετίζεται με το φύλο, την ηλικία (με εξαίρεση τη συμπτωματική υπόταση), τον δείκτη μάζας σώματος, τη φυλή ή την εθνικότητα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά ήπιες και παροδικές. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας >75 ετών ή για ασθενείς με μείζονες καρδιαγγειακές συννοσηρότητες. Διακοπή της θεραπείας λόγω κλινικής ανεπιθύμητης ενέργειας σημειώθηκε στο 3,6% των ασθενών που λάμβαναν Rasitrio έναντι 2,4% με τον συνδυασμό αλισκιρένη/αμλοδιπίνη, 0,7% με τον συνδυασμό αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη και 2,7% με τον συνδυασμό αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη.

Αλισκιρένη

Η αλισκιρένη είναι ένας από του στόματος δραστικός, μη πεπτιδικός, ισχυρός και άμεσος εκλεκτικός αναστολέας της ανθρώπινης ρενίνης.

Με την αναστολή του ενζύμου της ρενίνης, η αλισκιρένη αναστέλλει το ΣΡΑΑ στο σημείο της ενεργοποίησης, εμποδίζοντας τη μετατροπή του αγγειοτασινογόνου σε αγγειοτενσίνη I και μειώνοντας τα επίπεδα αγγειοτενσίνης I και αγγειοτενσίνης II. Ενώ άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το ΣΡΑΑ (ΑΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, (ΑΥΑ)) προκαλούν αντισταθμιστική αύξηση στη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος (PRA), η θεραπεία με αλισκιρένη μειώνει την PRA σε υπερτασικούς ασθενείς κατά περίπου 50% με 80%. Παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν όταν η αλισκιρένη συνδυάστηκε με άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα. Προς το παρόν δεν είναι γνωστές οι κλινικές επιπτώσεις από τις διαφορές στην επίδραση στην PRA.

Υπέρταση

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση της αλισκιρένης σε δόσεις των 150 mg και 300 mg παρείχε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση που διατηρήθηκαν σε ολόκληρο το 24-ωρο διάστημα μεταξύ των δόσεων (διατηρώντας το όφελος νωρίς το πρωί), με μέσο όρο του λόγου μεταξύ των μεγίστων και ελαχίστων συγκεντρώσεων για τη διαστολική ανταπόκριση έως και 98% για τη δόση των 300 mg. Το 85% έως 90% της μέγιστης αντιυπερτασικής δράσης παρατηρήθηκε μετά από 2 εβδομάδες. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε κατά τη μακροχρόνια θεραπεία και ήταν ανεξάρτητο της ηλικίας, του φύλου, του δείκτη μάζας σώματος και της εθνικότητας. Η αλισκιρένη έχει μελετηθεί σε 1.864 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, καθώς και σε 426 ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Οι μελέτες μονοθεραπείας με αλισκιρένη έχουν δείξει αντιυπερτασικό αποτέλεσμα συγκρίσιμο με εκείνο άλλων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων συμπεριλαμβανομένων των ΑΜΕΑ και ΑΥΑ. Σε σύγκριση με ένα διουρητικό (υδροχλωροθειαζίδη - HCTZ), η αλισκιρένη 300 mg μείωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 17,0/12,3 mmHg, σε σύγκριση με το 14,4/10,5 mmHg της HCTZ 25 mg μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας.

Μελέτες συνδυαστικής θεραπείας είναι διαθέσιμες για την αλισκιρένη όταν προστίθεται στο διουρητικό υδροχλωροθειαζίδη, στον αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου αμλοδιπίνη και στον β-αποκλειστή ατενολόλη. Αυτοί οι συνδυασμοί ήταν καλά ανεκτοί. Η αλισκιρένη εισάγει ένα αθροιστικό αποτέλεσμα μείωσης της αρτηριακής πίεσης όταν προστίθεται στην υδροχλωροθειαζίδη.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της θεραπείας βασισμένης στην αλισκιρένη συγκρίθηκε με τη θεραπεία βασισμένη στη ραμιπρίλη σε 901 ενήλικες ασθενείς (≥ 65 ετών) με ιδιοπαθή συστολική υπέρταση σε μια μελέτη μη-κατωτερότητας 9-μηνών. Η αλισκιρένη 150 mg ή 300 mg ημερησίως ή η ραμιπρίλη 5 mg ή 10 mg ημερησίως χορηγήθηκαν για 36 εβδομάδες με προαιρετική προσθήκη στη θεραπεία υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg ή 25 mg) την 12η εβδομάδα και αμλοδιπίνης (5 mg ή 10 mg) την 22η εβδομάδα. Κατά την περίοδο 12 εβδομάδων, η μονοθεραπεία με αλισκιρένη μείωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 14,0/5,1 mmHg, σε σύγκριση με αντίστοιχη μείωση με ραμιπρίλη 11,6/3,6 mmHg, το οποίο συμφωνεί με το ότι η αλισκιρένη είναι μη κατώτερη της ραμιπρίλης στις επιλεγμένες δόσεις και οι διαφορές στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν στατιστικά σημαντικές. Η ανοχή ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας, ωστόσο ο βήχας αναφέρθηκε πιο συχνά στην αγωγή με ραμιπρίλη από ότι με αλισκιρένη (14,2% έναντι 4,4%), ενώ η διάρροια ήταν πιο συχνή στην αγωγή με αλισκιρένη από ότι με ραμιπρίλη (6,6% έναντι 5,0%).

Σε μια μελέτη 8-εβδομάδων σε 754 ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερους και ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερους (30%) η αλισκιρένη σε δόσεις των 75 mg, 150 mg και 300 mg παρείχε στατιστικά σημαντική υψηλότερη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μαζί συστολικής και διαστολικής) όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης με τα 300 mg αλισκιρένης σε σύγκριση με τα 150 mg αλισκιρένης. Και οι τρεις δόσεις ήταν καλά ανεκτές στους ηλικιωμένους και υπερήλικες ασθενείς.

Δεν έχουν υπάρξει ενδείξεις υπότασης της πρώτης δόσης και επίδραση στην καρδιακή συχνότητα σε ασθενείς υπό αγωγή σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Υπερβολική υπόταση δεν παρατηρήθηκε συχνά (0,1%) σε ασθενείς με ανεπίπλεκτο υπέρταση, στους οποίους χορηγήθηκε μόνο αλισκιρένη. Η υπόταση ήταν επίσης μη συχνή (<1%) κατά τη συνδυαστική θεραπεία με άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα. Με την παύση της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επέστρεψε σταδιακά στα αρχικά επίπεδα σε μία περίοδο αρκετών εβδομάδων, με καμία ένδειξη φαινομένου αναπήδησης (rebound effect) για την αρτηριακή πίεση ή την PRA.

Σε μια μελέτη 36 εβδομάδων με 820 ασθενείς με ισχαιμική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, δεν διαπιστώθηκαν αλλαγές στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση με την αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα της βασικής θεραπείας, όπως αυτές αξιολογούνται με τον τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας.

Τα συνδυασμένα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, υποτροπιάζουσας καρδιακής προσβολής, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και ανάνηψης σε αιφνίδιο θάνατο ήταν παρόμοια στην ομάδα της αλισκιρένης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, σε ασθενείς που λάμβαναν αλισκιρένη υπήρχε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό υπερκαλιαιμίας, υπότασης και νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η αλισκιρένη αξιολογήθηκε ως προς το καρδιαγγειακό ή/και νεφρικό όφελος σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 8.606 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο (επιβεβαιωμένη από την πρωτεϊνουρία ή/και $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) με ή χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Στους περισσότερους ασθενείς η αρτηριακή πίεση ήταν καλά ελεγχόμενη κατά την έναρξη. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός των καρδιαγγειακών και νεφρικών επιπλοκών.

Σε αυτή τη μελέτη, η αλισκιρένη 300 mg συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο όταν προστέθηκε στην καθιερωμένη θεραπεία η οποία περιελάμβανε είτε έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, είτε έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα επειδή οι συμμετέχοντες ήταν απίθανο να ωφεληθούν από την αλισκιρένη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αναλογία κινδύνου για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της τάξεως του 1,11 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1,00, 1,23, δίπλευρος έλεγχος $p=0,05$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (37,9% έναντι 30,2%). Συγκεκριμένα υπήρξε μια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της νεφρικής δυσλειτουργίας (14,0% έναντι 12,1%), υπερκαλιαιμίας (38,9% έναντι 28,8%), συμβαμάτων σχετιζόμενων με υπόταση (19,7% έναντι 16,2%) και επιβεβαιωμένου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (3,4% έναντι 2,6%) στα καταληκτικά σημεία. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Οι επιδράσεις της αλισκιρένης στη θνησιμότητα και στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα παραμένουν άγνωστες.

Επί του παρόντος δεν διατίθενται μακροχρόνια δεδομένα αποτελεσματικότητας για την αλισκιρένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Δεν αναφέρθηκε καμία επίδραση στο διάστημα QT σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό και δραστικό φάρμακο μελέτη, χρησιμοποιώντας καθιερωμένη και Holter ηλεκτροκαρδιογραφία.

Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη, που είναι ένα από τα συστατικά του Rasipio, αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και στον αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται στη χάλασή των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, που προκαλεί μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και της αρτηριακής πίεσης. Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται σε σημεία σύνδεσης τόσο των διυδροπυριδινών όσο και ουσιών που δεν ανήκουν στην ομάδα των διυδροπυριδινών.

Οι συσταλτικές διαδικασίες του καρδιακού και αγγειακού λείου μυός εξαρτώνται από την είσοδο των εξωκυττάριων ιόντων ασβεστίου σε αυτά τα κύτταρα διαμέσου συγκεκριμένων διαύλων ιόντων.

Μετά από χορήγηση θεραπευτικών δόσεων σε υπερτασικούς ασθενείς, η αμλοδιπίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή, οδηγώντας σε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και σε όρθια θέση. Αυτές οι μειώσεις της αρτηριακής πίεσης δεν συνοδεύονται από σημαντική μεταβολή της καρδιακής συχνότητας ή των επιπέδων κατεχολαμινών στο πλάσμα με χρόνια χορήγηση.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα συσχετίζονται με το αποτέλεσμα και σε νέους και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι θεραπευτικές δόσεις της αμλοδιπίνης οδήγησαν σε μείωση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων και σε αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της δραστικής νεφρικής ροής πλάσματος, χωρίς μεταβολή του κλάσματος διήθησης ή πρωτεϊνουρία.

Όπως και με άλλους αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, οι αιμοδυναμικές μετρήσεις της καρδιακής λειτουργίας σε ηρεμία και κατά τη διάρκεια άσκησης (ή βηματοδότησης) σε ασθενείς με φυσιολογική κοιλιακή λειτουργία που λαμβάνουν αμλοδιπίνη έχουν δείξει γενικά μικρή αύξηση του καρδιακού δείκτη, χωρίς σημαντική επίδραση στο λόγο dP/dt ή στην τελοδιαστολική πίεση ή τον τελοδιαστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας. Σε αιμοδυναμικές μελέτες, η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετιστεί με αρνητική ινότροπο δράση όταν χορηγήθηκε στο εύρος θεραπευτικών δόσεων σε υγιή ζώα και ανθρώπους, ακόμα και όταν συγχωρηγήθηκε με βήτα αποκλειστές σε ανθρώπους.

Η αμλοδιπίνη δεν μεταβάλλει τη λειτουργία του φλεβοκόμβου ή την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα σε υγιή ζώα ή ανθρώπους. Σε κλινικές μελέτες όπου η αμλοδιπίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βήτα αποκλειστές σε ασθενείς είτε με υπέρταση είτε με στηθάγχη, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις σε ηλεκτροκαρδιογραφικές παραμέτρους.

Η αμλοδιπίνη έχει επιδείξει επωφελείς κλινικές δράσεις σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, αγγειοσπαστική στηθάγχη και αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο.

Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Οι αποκλειστές των διαύλων του ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη θνησιμότητα.

Χρήση σε ασθενείς με υπέρταση

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας, που ονομάζεται Μελέτη Αντιυπερτασικής και Αντλιπιδαιμικής Θεραπείας για την Πρόληψη του Καρδιακού Επεισοδίου (ALLHAT), πραγματοποιήθηκε για να συγκρίνει νεότερες θεραπείες: αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (AMEA) ως θεραπείες πρώτης γραμμής έναντι του διουρητικού θειαζίδης, χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ημέρα στην ήπια έως μέτρια υπέρταση.

Συνολικά 33.357 υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω τυχαιοποιήθηκαν και παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 4,9 ετών. Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου, συμπεριλαμβανομένου του προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (>6 μήνες πριν την ένταξη) ή άλλης τεκμηριωμένης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (συνολικά 51,5%), διαβήτη τύπου 2 (36,1%), υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης - χοληστερόλη <35 mg/dl ή <0,906 mmol/l (11,6%), διάγνωση υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος ή ηχοκαρδιογραφήματος (20,9%), τρέχον κάπνισμα (21,9%).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν σύνθετο και περιελάμβανε θανατηφόρα στεφανιαία νόσο ή μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο κύριο καταληκτικό σημείο μεταξύ της βασισμένης σε αμλοδιπίνη θεραπείας και της βασισμένης σε χλωροθαλιδόνη θεραπείας: σχετικός κίνδυνος (RR) 0,98, 95% CI (0,90-1,07), $p=0,65$. Από τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας (συνιστώσα ενός σύνθετου συνδυασμένου καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της αμλοδιπίνης, σε σύγκριση με την ομάδα της χλωροθαλιδόνης (10,2% έναντι 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52], $p<0,001$). Ωστόσο, υπήρχε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα όλων των αιτιών μεταξύ της βασισμένης σε αμλοδιπίνη θεραπείας και της βασισμένης σε χλωροθαλιδόνη θεραπείας RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02], $p=0,20$.

Υδροχλωροθειαζίδη

Το σημείο δράσης των θειαζιδικών διουρητικών βρίσκεται κυρίως στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια του νεφρού. Έχει φανεί ότι υπάρχει ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας στο νεφρικό φλοιό ως κύριο σημείο δέσμευσης για τη δράση των θειαζιδικών διουρητικών και την αναστολή της μεταφοράς του NaCl στο άπω σωληνάριο. Ο τρόπος δράσης των θειαζιδίων είναι η αναστολή του συμμεταφορέα Na^+Cl^- με τον ανταγωνισμό για το σημείο του Cl^- , επηρεάζοντας, ως εκ τούτου, τους μηχανισμούς επαναρρόφησης ηλεκτρολυτών: άμεσα με την αύξηση της αποβολής νατρίου και χλωρίου σε ένα κατά προσέγγιση ισοδύναμο βαθμό και έμμεσα με αυτή τη διουρητική δράση που μειώνει τον όγκο του πλάσματος με επακόλουθες αυξήσεις της δραστηριότητας της ρενίνης στο πλάσμα, της έκκρισης αλδοστερόνης και της απώλειας καλίου στα ούρα και μια μείωση του καλίου ορού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rasitrio σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ιδιοπαθή υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Συνδυασμός αλισκιρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης

Μετά από χορήγηση από του στόματος ενός δισκίου σταθερού συνδυασμού αλισκιρένης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις επιτεύχθηκαν για την αλισκιρένη μέσα σε 1-2 ώρες, για την αμλοδιπίνη μέσα σε 8 ώρες και για την υδροχλωροθειαζίδη μέσα σε 2-3 ώρες. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης της αλισκιρένης, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης μετά από χορήγηση ενός δισκίου σταθερού συνδυασμού είναι παρόμοια με αυτά όταν χορηγούνται οι αντίστοιχες δόσεις ξεχωριστά ως μονοθεραπείες.

Τα αποτελέσματα από μια μελέτη επίδρασης της τροφής στην οποία χρησιμοποιήθηκε πρότυπο γεύμα με υψηλό περιεχόμενο σε λιπαρά με το δισκίο σταθερού συνδυασμού 300/10/25 mg έδειξαν ότι η τροφή μείωσε τον ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης της αλισκιρένης σε παρόμοιο βαθμό με το δισκίο σταθερού συνδυασμού όπως και με τη μονοθεραπεία με αλισκιρένη. Η τροφή δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης ή της υδροχλωροθειαζίδης στο δισκίο σταθερού συνδυασμού.

Αλισκιρένη

Απορρόφηση

Μετά την απορρόφηση από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αλισκιρένης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 1-3 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης είναι περίπου 2-3%. Γεύματα με υψηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν τη C_{max} κατά 85% και την AUC κατά 70%. Σε σταθερή κατάσταση συγκεντρώσεων, τα γεύματα με χαμηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν την C_{max} κατά 76% και την AUC_{0-tau} κατά 67% σε υγιείς άτομα. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 5-7 ημέρες με χορήγηση άπαξ ημερησίως και τα επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 2 φορές μεγαλύτερα απ' ό,τι με την αρχική δόση.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 135 λίτρα, υποδεικνύοντας ότι η αλισκιρένη κατανέμεται εκτεταμένα στον εξωαγγειακό χώρο. Η δέσμευση της αλισκιρένης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μέτρια (47-51%) και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 40 ώρες (εύρος 34-41 ώρες). Η αλισκιρένη απεκκρίνεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία στα κόπρανα (78%). Περίπου 1,4% της συνολικής δόσης από το στόμα μεταβολίζεται. Το ένζυμο το οποίο ευθύνεται για το μεταβολισμό αυτό είναι το CYP3A4. Περίπου 0,6% της δόσης εντοπίζεται στα ούρα μετά τη χορήγηση από το στόμα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η μέση κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 9 l/h.

Γραμμικότητα

Η έκθεση στην αλισκιρένη αυξήθηκε αναλογικά περισσότερο από ό,τι η αύξηση της δόσης. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης στο εύρος 75 με 600 mg, μια αύξηση κατά 2-φορές στη δόση έχει ως αποτέλεσμα αύξηση κατά ~2,3 και 2,6 φορές στην AUC και την C_{max} , αντίστοιχα. Σε σταθερή κατάσταση, η μη-γραμμικότητα μπορεί να είναι πιο έντονη. Δεν έχουν αναγνωριστεί μηχανισμοί υπεύθυνοι για την απόκλιση από τη γραμμικότητα. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι ο κορεσμός των μεταφορέων στο σημείο της απορρόφησης ή στην οδό της ηπατοχολικής κάθαρσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη με αλισκιρένη σε 39 παιδιατρικούς ασθενείς με υπέρταση (ηλικίας 6-17 ετών) σε χορηγούμενες ημερήσιες δόσεις των 2 mg/kg ή 6 mg/kg αλισκιρένης χορηγούμενης ως κοκκία (3,125 mg/δισκίο), οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων. Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν δείχνουν ότι η ηλικία, το σωματικό βάρος ή το φύλο έχει οποιαδήποτε σημαντική επίδραση στην συστηματική έκθεση στην αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.2).

Αμλοδιπίνη

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων μονοθεραπείας αμλοδιπίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αμλοδιπίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 6-12 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 64% και 80%. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την λήψη τροφής.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* με την αμλοδιπίνη έδειξαν ότι το 97,5% περίπου του κυκλοφορούντος φαρμάκου δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται σε εκτεταμένο βαθμό (περίπου το 90%) στο ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες, ενώ το 10% της αρχικής αμλοδιπίνης και το 60% των μεταβολιτών της απεκκρίνονται στα ούρα.

Η απομάκρυνση της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελική ημιζωή για την απομάκρυνση 30 έως 50 ώρες. Τα επίπεδα σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από συνεχή χορήγηση για 7-8 ημέρες.

Γραμμικότητα

Η αμλοδιπίνη παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική όταν χορηγείται στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος μεταξύ 5 mg και 10 mg.

Υδροχλωροθειαζίδη

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης έπεται από μία δόση από το στόμα, είναι ταχεία (T_{max} περίπου 2 ώρες).

Η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης, εάν υπάρχει, έχει ελάχιστη κλινική σημασία. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης είναι 70% μετά από χορήγηση από το στόμα.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 4-8 l/kg. Η κυκλοφορούσα υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του ορού (40-70%), κυρίως τη λευκωματίνη ορού. Η υδροχλωροθειαζίδη συσσωρεύεται ακόμη στα ερυθροκύτταρα σε επίπεδα περίπου τριπλάσια από εκείνα στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία. Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται από το πλάσμα με χρόνο ημίσειας ζωής κατά μέσο όρο 6 έως 15 ώρες κατά την τελική φάση της αποβολής. Δεν υπάρχει καμία αλλαγή στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης με την επαναληπτική δοσολογία και η συσσώρευση είναι ελάχιστη όταν η δόση χορηγείται άπαξ ημερησίως. Υπάρχει ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 95% της απορροφούμενης δόσης που αποβάλλεται ως αναλλοίωτη ουσία στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση συνίσταται από παθητική διήθηση και ενεργή απέκκριση στο νεφρικό σωληνάριο.

Γραμμικότητα

Η αύξηση της μέσης AUC είναι γραμμική και ανάλογη της δόσης στο θεραπευτικό εύρος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Το Rasitrio είναι μία αποτελεσματική, άπαξ ημερησίως χορηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία για ενήλικες ασθενείς, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος και την εθνικότητα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω της ουσίας υδροχλωροθειαζίδης, το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανουρία ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ποικίλους βαθμούς νεφρικής ανεπάρκειας. Η σχετική AUC και $C_{\max}$ της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήταν 0,8 έως 2 φορές υψηλότερες των επιπέδων σε υγιείς ασθενείς μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης και σε σταθερή κατάσταση. Αυτές οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν ωστόσο, δεν σχετίζονταν με τη σοβαρότητα της νεφρικής δυσλειτουργίας. Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δοσολογίας της αλισκιρένης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η αλισκιρένη δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Η ταυτόχρονη χρήση της αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΒΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Χορήγηση μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης των 300 mg αλισκιρένης συνδέθηκε με πολύ μικρές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης (μεταβολή της $C_{\max}$ μικρότερη από 1,2 φορές, αύξηση της AUC έως και 1,6 φορές) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Το χρονοδιάγραμμα της αιμοδιύλισης δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD). Ως εκ τούτου, εάν η χορήγηση της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που λαμβάνουν αιμοκάθαρση θεωρείται αναγκαία, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς. Ωστόσο, η χρήση της αλισκιρένης δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάστηκε σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία.

Όπως αναμένεται για μία ουσία που αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά από τους νεφρούς, η νεφρική λειτουργία έχει μία σημαντική επίδραση στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης. Με την παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι τιμές AUC της υδροχλωροθειαζίδης αυξάνονται και ο ρυθμός απέκκρισης από τα ούρα μειώνεται. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, έχει παρατηρηθεί 3-πλάσια αύξηση στην AUC της υδροχλωροθειαζίδης. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί 8-πλάσια αύξηση στην AUC.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ηπατική νόσο. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης της αλισκιρένης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης με συνεπακόλουθη αύξηση της AUC κατά 40-60% περίπου. Επομένως, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη συστηματική έκθεση μετά από χορήγηση Rasitrio σε ηλικιωμένους ασθενείς. Όταν χορηγείται μόνη της, η AUC της αλισκιρένης σε ηλικιωμένα άτομα (>65 ετών) είναι 50% υψηλότερη από ότι σε νεαρά άτομα. Ο χρόνος έως την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος για τα ηλικιωμένα και τα νεαρότερα άτομα. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειώνεται, με επακόλουθες αυξήσεις της AUC και της ημίσειας ζωής αποβολής σε ηλικιωμένους ασθενείς. Για το λόγο αυτό, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγείται Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω και αυξημένη προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερους (βλ. παράγραφο 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1).

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης είναι μειωμένη και στους υγιείς και στους υπερτασικούς ηλικιωμένους σε σχέση με νεαρούς υγιείς εθελοντές. Δεν υπάρχουν ειδικά δεδομένα σχετικά με τη δράση της υδροχλωροθειαζίδης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας κάτω των 18 ετών)

Η φαρμακοκινητική του Rasitrio δεν έχει διερευνηθεί. Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη έχει διεξαχθεί σε 74 υπερτασικά παιδιά ηλικίας 1 έως 17 ετών (με 34 ασθενείς ηλικίας 6 έως 12 ετών και 28 ασθενείς ηλικίας 13 έως 17 ετών) που ελάμβαναν αμλοδιπίνη μεταξύ 1,25 και 20 mg χορηγούμενη μία ή δύο φορές την ημέρα. Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 ετών και σε εφήβους 13-17 ετών η τυπική κάθαρση σε από του στόματος λήψη (CL/F) ήταν 22,5 και 27,4 l/hr αντίστοιχα στους άνδρες και 16,4 και 21,3 l/hr αντίστοιχα στις γυναίκες. Παρατηρήθηκε μεγάλη διακύμανση στην έκθεση μεταξύ των ατόμων. Είναι περιορισμένα τα στοιχεία που αναφέρονται σε παιδιά κάτω των 6 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη και αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μη κλινικές μελέτες τοξικότητας μόνο για το Rasitrio, καθώς οι μελέτες αυτές έχουν πραγματοποιηθεί για τα επιμέρους συστατικά.

Τα προφίλ τοξικότητας του συνδυασμού αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης και αλισκιρένης/αμλοδιπίνης έχουν χαρακτηριστεί καλά σε προκλινικές μελέτες. Και οι δύο συνδυασμοί ήταν γενικά καλά ανεκτοί στους αρουραίους. Τα ευρήματα από μελέτες τοξικότητας 2 και 13 εβδομάδων με χορήγηση από του στόματος συμφωνούσαν με αυτά που αφορούσαν στα μεμονωμένα συστατικά.

Αλισκιρένη

Το ενδεχόμενο καρκινογένεσης εκτιμήθηκε σε μία μελέτη διάρκειας 2-ετών με αρουραίους καθώς και σε μία μελέτη διάρκειας 6-μηνών με διαγονιδιακά ποντίκια. Δεν ανιχνεύθηκε πιθανότητα καρκινογένεσης. Ένα αδένωμα του παχέος εντέρου και ένα αδеноκαρκίνωμα του τυφλού εντέρου που καταγράφηκαν σε αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκε δόση 1.500 mg/kg/ημερησίως δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Μολονότι η αλισκιρένη έχει γνωστή πιθανότητα ερεθιστικής δράσης, τα όρια ασφαλείας που ελήφθησαν για ανθρώπους στη δόση των 300 mg κατά τη διάρκεια μίας μελέτης σε υγιείς εθελοντές, κρίθηκαν κατάλληλα σε 9-11-φορές βάσει των συγκεντρώσεων στα κόπρανα ή 6-φορές βάσει των συγκεντρώσεων στο βλεννογόνο σε σύγκριση με τα 250 mg/kg/ημέρα στη μελέτη καρκινογένεσης με αρουραίους.

Η αλισκιρένη δεν εμφάνισε κανένα μεταλλαξιογόνο δυναμικό στις *in vitro* και *in vivo* μελέτες μεταλλαξιογένεσης. Οι δοκιμασίες αυτές περιλάμβαναν *in vitro* δοκιμασίες σε βακτηριακά κύτταρα και κύτταρα θηλαστικών, καθώς και *in vivo* εκτιμήσεις σε αρουραίους.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα με αλισκιρένη δεν αποκάλυψαν κανένα στοιχείο εμβρυϊκής τοξικότητας ή τερατογένεσης σε δόσεις έως και 600 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους ή 100 mg/kg/ημέρα σε κουνέλια. Η γονιμότητα, η προγεννητική και η μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκαν στους αρουραίους σε δόσεις έως και 250 mg/kg/ημέρα. Οι δόσεις αυτές στους αρουραίους οδήγησαν σε συστηματική έκθεση 1 έως 4 και 5 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, από τη μέγιστη προτεινόμενη ανθρώπινη δόση (300 mg).

Μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, του αναπνευστικού ή του καρδιαγγειακού. Ευρήματα κατά τη διάρκεια των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα ήταν σύμφωνα με την πιθανότητα τοπικά ερεθιστικής δράσης ή τις αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις της αλισκιρένης.

Αμλοδιπίνη

Τα δεδομένα για την ασφάλεια της αμλοδιπίνης είναι καλά τεκμηριωμένα, τόσο κλινικά όσο και μη κλινικά.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μελέτες αναπαραγωγής με επίμνες και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, βασισμένη σε mg/kg, παρατηρήθηκαν καθυστέρηση τοκετού, αυξημένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση του εμβρύου και του νεογνού.

Δυσλειτουργία γονιμότητας

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα θηλυκά για 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις μέχρι και 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο των 10 mg, βάσει mg/m²). Σε μία άλλη μελέτη σε αρουραίους κατά την οποία στα αρσενικά χορηγήθηκε βεσυλική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της θυλακο-διεγερτικής ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό της ώριμης σπερματίδας και των κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση

Δεν υπήρχαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια όπου δόθηκε στη διαίτα τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια σε συγκεντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg. Η υψηλότερη δόση (για τους ποντικούς, όμοια, και για τους αρουραίους δύο φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg βάσει mg/m²) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους ποντικούς, αλλά όχι για τους αρουραίους.

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν έδειξαν επιδράσεις του φαρμάκου στα γονίδια ή στο επίπεδο των χρωμοσωμάτων.

* Με βάση το βάρος ασθενούς ίσο με 50 kg.

Υδροχλωροθειαζίδη

Προκλινικές αξιολογήσεις για την υποστήριξη της χορήγησης υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους συμπεριελάμβαναν δοκιμασίες γονιδιατοξικότητας *in vitro* και μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας και καρκινογένεσης σε τρωκτικά. Διατίθενται εκτεταμένα κλινικά δεδομένα για την υδροχλωροθειαζίδη, τα οποία αποτυπώνονται στις σχετικές ενότητες.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα των ποντικών και των αρουραίων οποιουδήποτε φύλου σε μελέτες στις οποίες τα είδη αυτά εκτέθηκαν, μέσω της διατροφής, σε δόσεις έως 100 και 4 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα, πριν το ζευγάρισμα και στη διάρκεια της κύησης. Αυτές οι δόσεις της υδροχλωροθειαζίδης στα ποντίκια και τους αρουραίους αντιπροσωπεύουν 19 και 1,5 φορές, αντίστοιχα, τη μέγιστη συνιστώμενη δόση του ανθρώπου σε βάση mg/m². (Στους υπολογισμούς θεωρείται μια δόση από του στόματος 25 mg/ημέρα και ένας ασθενής βάρους 60 kg.)

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Κροσποβιδόνη
Ποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό
Πυρίτιο, άνυδρο κολλοειδές

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μαύρο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Ημερολογιακές κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
2 χρόνια

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
2 χρόνια

Ημερολογιακές κυψέλες PA/Alu/PVC - Alu:
18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ημερολογιακές κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
Μονή συσκευασία που περιέχει 14, 28, 56, 98 δισκία

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
Μονή συσκευασία που περιέχει 30, 90 δισκία
Συσκευασία μονάδων δόσης (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχει 56x1 δισκία
Πολλαπλές συσκευασίες μονάδων δόσης (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 98x1 δισκίο (2 συσκευασίες των 49x1)

Ημερολογιακές κυψέλες PA/Alu/PVC - Alu:
Μονή συσκευασία που περιέχει 14, 28, 56 δισκία
Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 98 δισκία (2 συσκευασίες των 49)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/013-024

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Νοεμβρίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φάρμακο φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική), 5 mg αμλοδιπίνη (ως βεσυλική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ανοιχτό πορτοκαλί-καφέ, ωοειδές, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα, με εντυπωμένο το «ΟΙΟ» στη μία πλευρά και το «NVR» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rasitrio ενδείκνυται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης ως θεραπεία αντικατάστασης σε ενήλικους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση ρυθμίζεται επαρκώς με το συνδυασμό αλισκιρένης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης χορηγούμενα παράλληλα στο ίδιο επίπεδο δόσης όπως στο συνδυασμό.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Rasitrio είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη από ξεχωριστά δισκία χορηγούμενα παράλληλα, την ίδια ώρα της ημέρας μπορεί να αλλάξουν θεραπεία σε ένα δισκίο με συνδυασμό σταθερών δόσεων, το Rasitrio, που περιέχει τις ίδιες δόσεις με τα ξεχωριστά δισκία.

Ο συνδυασμός σταθερών δόσεων θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αφού τεκμηριωθεί μια σταθερή δράση των μεμονωμένων συστατικών, χορηγούμενα παράλληλα, μετά από τιτλοποίηση της δόσης. Η δόση πρέπει να είναι εξατομικευμένη και προσαρμοσμένη ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

Υπάρχουν δεδομένα για αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με υπόταση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω που λαμβάνουν Rasitrio. Για το λόγο αυτό, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγείται Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της αλισκιρένης σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι 150 mg. Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης στην πλειονότητα των ηλικιωμένων ασθενών αυξάνοντας την δόση στα 300 mg.

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω

Υπάρχουν διαθέσιμα πολύ περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερους (βλ. παράγραφο 5.2). Η χρήση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς για τους οποίους ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης έχει τεκμηριωθεί για τον ελεύθερο συνδυασμό αλυσκιδίνης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης που χορηγούνται παράλληλα χωρίς συνοδά θέματα ασφάλειας, ιδιαίτερα υπόταση. Συνιστάται αυξημένη προσοχή, συμπεριλαμβανομένης και της πιο συχνής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² και 59-30 ml/min/1,73 m², αντίστοιχα) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης, το Rasitrio αντενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με ανουρία και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Η ταυτόχρονη χρήση του Rasitrio με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ) ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με προϊούσα ηπατική νόσο. Δεν έχουν καθοριστεί δοσολογικές συστάσεις για την αμλοδιπίνη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Rasitrio σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Το Rasitrio πρέπει να λαμβάνεται με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να παίρνετε χυμό γκρέιφρουτ μαζί με το Rasitrio (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε άλλα διυδροπυριδινικά παράγωγα ή σε άλλες ουσίες προερχόμενες από τη σουλφοναμίδη.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος με αλυσκιδίνη.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).
- Ανουρία.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Υπονατριαιμία, υπερασβεστιαϊμία, συμπτωματική υπερουριχαιμία και ανθεκτική στη θεραπεία υποκαλιαιμία.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
- Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση αλυσκιδίνης με κυκλοσπορίνη και ιτρακοναζόλη, δύο πολύ ισχυρούς αναστολείς της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gr) και άλλους ισχυρούς αναστολείς της Ρ-gr (π.χ. κινιδίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).
- Η ταυτόχρονη χρήση αλυσκιδίνης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.1).

- Σοβαρή υπόταση.
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας).
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ. υψηλός βαθμός αορτικής στένωσης).
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικές

Σε περίπτωση σοβαρής και επιμένουσας διάρροιας, η θεραπεία με Rasitrio θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Όπως και με οποιοδήποτε αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Συμπτωματική υπόταση συνέβη με υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση που έλαβαν θεραπεία με Rasitrio από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν διπλό συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης, αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης ή αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης.

Μπορεί να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη σε ασθενείς, αλλά είναι πιθανότερες σε ασθενείς με αλλεργία και άσθμα.

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Έχει αναφερθεί ότι τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, προκαλούν εξάρσεις ή ενεργοποιούν το συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης σε υπερτασική κρίση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Σε ευαίσθητα άτομα, έχουν αναφερθεί υπόταση, συγκοπή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερκαλιαιμία και αλλαγές στη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), ειδικά εάν συνδυάζονται φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου δε συνιστάται ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, συνδυάζοντας αλισκιρένη με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) ή αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AYA). Πρέπει να ασκείται στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, της νεφρικής λειτουργίας και των ηλεκτρολυτών εάν η συγχρόνηση κρίνεται απολύτως απαραίτητη.

Η χρήση της αλισκιρένης σε συνδυασμό με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω. Συμπτωματική υπόταση συνέβη με υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση που έλαβαν θεραπεία με Rasitrio από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν διπλό συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης, αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης ή αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης. Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω, είναι πιο ευάλωτοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με υπόταση μετά από θεραπεία με Rasitrio. (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω

Υπάρχουν διαθέσιμα πολύ περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τη χρήση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω. Συνιστάται αυξημένη προσοχή, συμπεριλαμβανομένης και της πιο συχνής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη θνησιμότητα.

Δεν διατίθενται δεδομένα για την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα για το Rasitrio σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 5.1).

Η αλίσκικρένη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια υπό θεραπεία με φουροσεμίδα ή τορασεμίδα (βλ. παράγραφο 4.5).

Κίνδυνος συμπτωματικής υπότασης

Μπορεί να παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με Rasitrio στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ασθενείς με σημαντική υποογκαιμία ή ασθενείς με απώλεια άλατος (π.χ. αυτοί που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών) ή
- Συνδυασμένη χρήση της αλίσκικρένης με άλλους παράγοντες που δρουν στο ΣΡΑΑ.

Η υποογκαιμία ή η απώλεια άλατος πρέπει να διορθώνονται πριν την χορήγηση του Rasitrio ή η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Διαταραχή ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Η θεραπεία με Rasitrio θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας και οποιασδήποτε συνυπάρχουσας υπομαγνησιαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υποκαλιαιμίας ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υποκαλιαιμία. Τα θειαζιδικά διουρητικά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με καταστάσεις στις οποίες εμφανίζεται αυξημένη απώλεια καλίου, για παράδειγμα νεφροπάθειες με απώλεια άλατος και προνεφρική (καρδιογενή) νεφρική δυσλειτουργία. Αν η υποκαλιαιμία αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με την υδροχλωροθειαζίδη το Rasitrio θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι τη διόρθωση και σταθεροποίηση των επιπέδων του καλίου.

Μπορεί να αναπτυχθεί υποκαλιαιμία με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών. Ο κίνδυνος εμφάνισης υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ασθενείς που παρουσιάζουν ταχεία διούρηση, ασθενείς με ανεπαρκή πρόσληψη ηλεκτρολυτών από το στόμα και ασθενείς που λαμβάνουν συγχωρηγούμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Αντιθέτως, κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις του καλίου ορού με την αλίσκικρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο ΣΡΑΑ ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχωρήγηση. Η ταυτόχρονη χρήση της αλίσκικρένης με AMEA ή ΑΥΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3, 4.5 και 4.8).

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορούν να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υπονατρίαμίας και υποχλωραιμικής αλκάλωσης ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υπονατρίαμία. Έχει παρατηρηθεί υπονατρίαμία, συνοδευόμενη από νευρολογικά συμπτώματα (ναυτία, προοδευτικό αποπροσανατολισμό, απάθεια). Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της προϋπάρχουσας υπονατρίαμίας. Σε περίπτωση που αναπτύσσεται σοβαρή ή ταχεία υπονατρίαμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rasitrio, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί μέχρι η νατρίαμία να φτάσει στα φυσιολογικά επίπεδα.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά για διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα του καλίου, νατρίου και μαγνησίου.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεσταιμία και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προϋπάρχουσας υπερασβεσταιμίας. Το Rasitrio θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεσταιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεσταιμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπούν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το Rasitrio θα μείωνε ή θα προλάμβανε την προκαλούμενη από διουρητικά υπονατρίαemia. Η έλλειψη χλωρίου είναι γενικά ήπια και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την αζωθαιμία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Όταν το Rasitrio χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών ορού συμπεριλαμβανομένου του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ή $1,70 \text{ mg/dl}$ σε γυναίκες και $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ή $2,00 \text{ mg/dl}$ σε άνδρες ή/και εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), με ιστορικό νεφρικής κάθαρσης, νεφρωσικού συνδρόμου ή νεφραγγειακής υπέρτασης. Το Rasitrio αντενδείκνυται σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ή ανουρία (βλ. παραγράφους 4.2. και 4.3). Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Αναφορικά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο ΣΡΑΑ, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Rasitrio παρουσία καταστάσεων που προδιαθέτουν για νεφρική δυσλειτουργία όπως υποογκαιμία (π.χ. λόγω της απώλειας αίματος, σοβαρής ή παρατεταμένης διάρροιας, συνεχόμενου εμέτου, κ.λπ.), καρδιακή νόσος, ηπατική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης ή νεφρική νόσος. Η ταυτόχρονη χρήση της αλισκιρένης με AMEA ή AYA αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου που λάμβαναν αλισκιρένη, έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας. Σε περίπτωση που εμφανιστούν οποιαδήποτε σημάδια νεφρικής ανεπάρκειας, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η αλισκιρένη.

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού και, επομένως, απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rasitrio αντενδείκνυται σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή με προϊούσα ηπατική νόσο (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Η ημιπερίοδος ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας και οι τιμές της AUC είναι υψηλότερες. Η συνιστώμενη δοσολογία στους ασθενείς αυτούς δεν έχει ακόμη καθοριστεί.

Στένωση της αορτής και της μιτροειδούς, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλα αγγειοδιασταλτικά, εφιστάται ιδιαίτερα η προσοχή κατά τη χρήση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.

Μεταβολικές επιδράσεις και επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα

Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη και να αυξήσουν τα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος στον ορό. Σε διαβητικούς ασθενείς, ενδέχεται να απαιτηθούν αναπροσαρμογές της δόσης της ινσουλίνης ή των λαμβανόμενων από το στόμα υπογλυκαιμικών παραγόντων κατά τη θεραπεία με Rasitrio. Η ταυτόχρονη χρήση του Rasitrio με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (βλ. παράγραφο 4.3).

Λόγω του συστατικού υδροχλωροθειαζίδης, το Rasitrio αντενδείκνυται σε συμπτωματική υπερουριχαιμία (βλ. παράγραφο 4.3). Η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού λόγω της μειωμένης κάθαρσης του ουρικού οξέος και μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει υπερουριχαιμία καθώς και να επισπεύσει την εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας σε ευαίσθητους ασθενείς.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεσταιμία και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προϋπάρχουσας υπερασβεσταιμίας. Το Rasitrio θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεσταιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεσταιμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπούν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Στένωση των νεφρικών αρτηριών

Δεν υπάρχουν κλινικά ελεγχόμενα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Rasitrio σε ασθενείς με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών, ή στένωση σε μονήρες νεφρό. Ωστόσο, όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος για νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας χρησιμοποιούν αλίσκινη. Επομένως απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν εμφανιστεί νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις και αγγειοοίδημα

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν παρατηρηθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις στη θεραπεία με αλίσκινη (βλ. παράγραφο 4.8). Όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα) σε ασθενείς που χρησιμοποιούν την αλίσκινη.

Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης) (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί αγγειοοίδημα ή αντιδράσεις όμοιες του αγγειοοιδήματος όταν συγχρησιμοποιείται η αλίσκινη με ΑΜΕΑ ή/και ΑΥΑ (βλ. παράγραφο 4.8).

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερευαισθησία.

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αλισκιρένη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Επομένως χρειάζεται προσοχή όταν συνταγογραφείται η αλισκιρένη σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8) ειδικά στην έναρξη της θεραπείας.

Εάν εμφανιστούν αναφυλακτικές αντιδράσεις ή αγγειοοίδημα, το Rasitrio θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να παρέχεται κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση μέχρι να υπάρχει πλήρης και επιβεβαιωμένη εξάλειψη των σημείων και συμπτωμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν στο γιατρό τους οποιαδήποτε σημεία υποδηλώνουν αλλεργικές αντιδράσεις, ιδιαίτερα δυσκολίες στην αναπνοή ή την κατάποση, οίδημα στο πρόσωπο, στα άκρα, στα μάτια, στα χείλη ή τη γλώσσα. Όταν υπάρχει προσβολή στη γλώσσα, στη γλωττίδα ή στον λάρυγγα θα πρέπει να χορηγηθεί αδρεναλίνη. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να παρέχονται τα απαραίτητα μέτρα για να διατηρηθούν ανοιχτές οι δίοδοι αέρα.

Φωτοευαισθησία

Με θειαζιδικά διουρητικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που παρουσιαστεί φωτοευαισθησία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rasitrio συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εάν κριθεί απαραίτητη η εκ νέου χορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προστασία περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή UVA.

Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Η υδροχλωροθειαζίδη, μια σουλφοναμίδα, έχει συσχετιστεί με μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση που έχει σαν αποτέλεσμα οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία εμφάνιση μειωμένης οπτικής οξύτητας, ή οφθαλμικό πόνο και κατά κανόνα εμφανίζονται μέσα σε λίγες ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Το μη θεραπευμένο οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζίδης όσο το δυνατόν ταχύτερα. Έγκαιρη ιατρική ή χειρουργική θεραπεία μπορεί να χρειαστεί αν η οξυφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέως γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας στις σουλφοναμίδες ή την πενικιλίνη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις του Rasitrio

Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με υπέρταση δεν έδειξε κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση σταθερής κατάστασης (AUC) και στη C_{max} της αλισκιρένης, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες διπλές θεραπείες.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου στον ορό: Η καλιοδιουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μετριάξει το καλιοσυντηρητικό αποτέλεσμα της αλισκιρένης. Ωστόσο, αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμενόταν να ισχυροποιείται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που συσχετίζονται με την απώλεια καλίου και την υποκαλιαιμία (π.χ. λοιπά καλιουρητικά διουρητικά, κορτικοστεροειδή, καθαρτικά, αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH), αμφοτερικίνη, καρβενοξολόνη, νατριούχος πενικιλίνη G, παράγωγα σαλικυλικού οξέος). Αντιθέτως, η συγχορήγηση άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ΣΡΑΑ, των ΜΣΑΦ ή των παραγόντων που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου του ορού. Εάν η συγχορήγηση με έναν παράγοντα που επηρεάζει τα επίπεδα καλίου στον ορό θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται προσοχή. Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) και δε συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού: Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού όταν το Rasitrio χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδος, αντιαρρυθμικά).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), περιλαμβανομένων εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2 αναστολείς), ακετυλοσαλικυλικού οξέος και μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ: Όπως και με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης. Τα ΜΣΑΦ μπορούν επίσης να μειώσουν το διουρητικό και αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της υδροχλωροθειαζίδης.

Σε ορισμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία (αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς) η χορήγηση αλισκιρένης και υδροχλωροθειαζίδης ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση του Rasitrio με ένα ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αλισκιρένης

Αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)

- Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

- Ισχυροί αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr)

Μία μελέτη αλληλεπίδρασης με μια μοναδική δόση φαρμάκου σε υγιείς εθελοντές έχει δείξει ότι η κυκλοσπορίνη (200 και 600 mg) αυξάνει την C_{max} της αλισκιρένης 75 mg κατά 2,5-φορές περίπου και την AUC κατά 5-φορές περίπου. Η αύξηση μπορεί να είναι μεγαλύτερη με υψηλότερες δόσεις αλισκιρένης. Σε υγιείς εθελοντές, η ιτρακοναζόλη (400 mg) αυξάνει την AUC και την C_{max} της αλισκιρένης (150 mg) μέχρι 6,5-φορές και 5,8-φορές, αντίστοιχα. Επομένως, αντενδείκνυται η συγχορήγηση της αλισκιρένης με ισχυρούς αναστολείς της P-gr (βλ. παράγραφο 4.3).

Δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2)

- Χυμός γκρέιπφρουτ

Η χορήγηση χυμού γκρέιπφρουτ μαζί με αλισκιρένη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC και της C_{max} της αλισκιρένης. Η συγχορήγηση με αλισκιρένη 150 mg οδήγησε σε μείωση 61% της AUC της αλισκιρένης και η συγχορήγηση με αλισκιρένη 300 mg οδήγησε σε μείωση 38% της AUC της αλισκιρένης. Αυτή η μείωση πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή που προκαλεί ο χυμός γκρέιπφρουτ στην διαμεσολαβούμενη μέσω πολυπεπτιδίων που μεταφέρουν οργανικά ανιόντα πρόσληψη της αλισκιρένης μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επομένως, λόγω του κινδύνου της θεραπευτικής αποτυχίας, ο χυμός γκρέιπφρουτ δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το Rasitrio.

Απαιτείται προσοχή με συγχορήγηση

- Αλληλεπιδράσεις της P-gr

Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gr) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύριο εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης. Η ριφαμπικίνη, η οποία είναι επαγωγέας της P-gr, μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης κατά περίπου 50% σε μια κλινική μελέτη. Άλλοι επαγωγείς της P-gr (St. John's wort [βαλσαμόχορτο]) μπορεί να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης. Μολονότι αυτό δεν έχει διερευνηθεί για την αλισκιρένη, είναι επίσης γνωστό ότι η P-gr ελέγχει την πρόσληψη διαφόρων υποστρωμάτων από τους ιστούς και οι αναστολείς της P-gr μπορούν να αυξήσουν το κλάσμα της συγκέντρωσης στους ιστούς προς τη συγκέντρωση στο πλάσμα. Επομένως, οι αναστολείς της P-gr μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του φαρμάκου στους ιστούς περισσότερο από ότι τα επίπεδα στο πλάσμα. Η πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις με το φάρμακο στο P-gr σημείο φαίνεται να εξαρτάται από το βαθμό αναστολής αυτού του μεταφορέα.

- *Ηπιοι αναστολείς της P-gp*

Η συγχορήγηση κετοконаζόλης (200 mg) ή βεραπαμίλης (240 mg) με αλισκιρένη (300 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 76% ή 97% στην AUC της αλισκιρένης, αντίστοιχα. Η αλλαγή στα επίπεδα του πλάσματος της αλισκιρένης κατά την παρουσία της κετοконаζόλης ή βεραπαμίλης αναμένεται να είναι μέσα στα όρια τα οποία θα μπορούσαν να επιτευχθούν εάν διπλασιαζόταν η δόση της αλισκιρένης. Δόσεις αλισκιρένης μέχρι 600 mg ή διπλάσιες της υψηλότερης συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης έχει φανεί να είναι καλά ανεκτές σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι συγχορήγηση αλισκιρένης με κετοконаζόλη ενισχύει την απορρόφηση της αλισκιρένης από το γαστρεντερικό σύστημα και μειώνει την χολική απέκκριση. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν η αλισκιρένη χορηγείται με κετοконаζόλη, βεραπαμίλη ή με άλλους ήπιους αναστολείς της P-gp (κλαριθρομυκίνη, τελθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, αμιδοαρόνη).

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου στον ορό*

Η συγχορήγηση άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ΣΡΑΑ, των ΜΣΑΦ ή των παραγόντων που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου του ορού. Εάν η συγχορήγηση με έναν παράγοντα που επηρεάζει το επίπεδο καλίου στον ορό θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται προσοχή. Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

- *Φουροσεμίδα και τορασεμίδα*

Η από του στόματος συγχορήγηση αλισκιρένης με φουροσεμίδα δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης όμως μείωσε την έκθεση στη φουροσεμίδα κατά 20-30% (δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φουροσεμίδα όταν χορηγηθεί ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια). Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις φουροσεμίδης (60 mg/ημερησίως) συγχορηγούμενες με αλισκιρένη (300 mg/ημερησίως) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η ουρική απέκκριση νατρίου και ο όγκος των ούρων μειώθηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 ωρών κατά 31% και 24% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη φουροσεμίδα σε μονοθεραπεία. Το μέσο βάρος των ασθενών που λάβανε ταυτόχρονα φουροσεμίδα με 300 mg αλισκιρένη (84,6 kg) ήταν υψηλότερο από ότι το βάρος των ασθενών που έλαβαν μόνο φουροσεμίδα (83,4 kg). Παρατηρήθηκαν μικρότερες αλλαγές στη φαρμακοκινητική και στην αποτελεσματικότητα της φουροσεμίδης με αλισκιρένη 150 mg/ημερησίως.

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν υπέδειξαν ότι χρησιμοποιήθηκαν υψηλότερες δόσεις τορασεμίδης στην συγχορήγηση με αλισκιρένη. Η νεφρική απέκκριση της τορασεμίδης είναι γνωστό ότι μεσολαβείται από μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OATs). Η αλισκιρένη απεκκρίνεται ελάχιστα μέσω της νεφρικής οδού και μόνο το 0,6% της δόσης της αλισκιρένης ανακτάται στα ούρα μετά την από του στόματος χορήγηση (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεδομένου ότι η αλισκιρένη έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα υπόστρωμα των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1A2 (OATP1A2) (βλ. αλληλεπίδραση με τους αναστολείς των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)), υπάρχει δυνατότητα η αλισκιρένη να μειώνει την έκθεση της τορασεμίδης στο πλάσμα μέσω παρεμβολής στην διαδικασία απορρόφησης της.

Σε ασθενείς που έλαβαν από του στόματος θεραπεία με αλισκιρένη και φουροσεμίδα ή τορασεμίδα, συνιστάται συνεπώς η παρακολούθηση των επιδράσεων της φουροσεμίδης ή τορασεμίδης κατά την έναρξη και προσαρμογή της θεραπείας της φουροσεμίδης, τορασεμίδης ή της αλισκιρένης προς αποφυγή αλλαγών του όγκου του εξωκυττάριου υγρού και πιθανών περιπτώσεων υπερφόρτωσης όγκου (βλ. παράγραφο 4.4).

- *Βαρφαρίνη*

Δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης.

- *Τροφικές αλληλεπιδράσεις*

Γεύματα (με χαμηλό ή υψηλό περιεχόμενο λιπαρών) έχει φανεί ότι μειώνουν σημαντικά την απορρόφηση της αλισκιρένης (βλ. παράγραφο 4.2).

Όχι αλληλεπιδράσεις

- Ουσίες που έχουν διερευνηθεί σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες της αλισκιρένης περιλαμβάνουν ακενοκουμαρόλη, ατενολόλη, σελεκοξίμπη, πιογλιταζόνη, αλλοπουρινόλη, ισοσorbitide-5-μονονιτρική και υδροχλωροθειαζίδη. Δεν έχουν εντοπιστεί αλληλεπιδράσεις.
- Η συγχορήγηση αλισκιρένης με μετορμίνη (↓28%), αμλοδιπίνη (↑29%) ή σιμετιδίνη (↑19%) είχε ως αποτέλεσμα την μεταξύ 20% και 30% μεταβολή των C_{max} ή AUC της αλισκιρένης. Όταν χορηγήθηκε μαζί με ατορβαστατίνη, οι AUC και C_{max} σταθερής κατάστασης της αλισκιρένης αυξήθηκαν κατά 50%. Η συγχορήγηση της αλισκιρένης δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της μετορμίνης ή της αμλοδιπίνης. Ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης της αλισκιρένης ή των παραπάνω συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.
- Η βιοδιαθεσιμότητα της διγοξίνης και της βεραπαμίλης μπορεί να μειωθεί ελαφρά λόγω της αλισκιρένης.

Αλληλεπιδράσεις με CYP450

Η αλισκιρένη δεν αναστέλλει τα ισοένζυμα CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A). Η αλισκιρένη δεν επάγει το CYP3A4. Επομένως η αλισκιρένη δεν αναμένεται να επηρεάζει τη συστηματική έκθεση ουσιών, οι οποίες αναστέλλουν, επάγουν αυτά τα ένζυμα ή μεταβολίζονται από αυτά. Η αλισκιρένη μεταβολίζεται ελάχιστα από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις λόγω της αναστολής ή επαγωγής του ισοενζύμου CYP450. Ωστόσο, επιπρόσθετα οι αναστολές CYP3A4 επιδρούν συχνά στην P-gr. Συνεπώς μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση αλισκιρένης κατά τη συγχορήγηση με αναστολές CYP3A4 που επίσης αναστέλλουν την P-gr (βλ. άλλες αναφορές για την P-γλυκοπρωτεΐνη στην παράγραφο 4.5).

Υποστρώματα ή ασθενείς αναστολές της P-gr

Δεν έχουν παρατηρηθεί σχετικές αλληλεπιδράσεις με την ατενολόλη, διγοξίνη, αμλοδιπίνη ή την σιμετιδίνη. Όταν χορηγήθηκε αλισκιρένη (300 mg) με ατορβαστατίνη (80 mg), η AUC και η C_{max} σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν κατά 50%. Σε πειραματόζωα, έχει φανεί ότι η P-gr είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της βιοδιαθεσιμότητας της αλισκιρένης. Επομένως, επαγωγείς της P-gr (St. John's wort [βαλσαμόχορτο], ριφαμπικίνη) μπορούν να μειώσουν την βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης.

Αναστολές πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (PMOA)

Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι η αλισκιρένη μπορεί να είναι ένα υπόστρωμα των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων. Επομένως, υπάρχει το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων μεταξύ αναστολέων PMOA και αλισκιρένης, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα (βλ. αλληλεπίδραση με χυμό γκρέιπφρουτ).

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αμλοδιπίνης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση

- Αναστολές του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολές του CYP3A4 (αναστολές πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη. Η κλινική μετάφραση αυτών των φαρμακοκινητικών διαφοροποιήσεων ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς, μπορεί να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δοσολογίας.

- *Επαγωγείς του CYP3A4*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση των επαγωγέων του CYP3A4 στην αμλοδιπίνη. Η συγχορήγηση των επαγωγέων του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικόν το διάτρητον (βαλσαμόχορτο)] μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα. Η αμλοδιπίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με επαγωγείς του CYP3A4.

- *Χυμός γκρέιπφρουτ*

Δεν συνιστάται η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ καθώς μπορεί να αυξηθεί η βιοδιαθεσιμότητα σε ορισμένους ασθενείς, με αποτέλεσμα την αύξηση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

- *Δαντρολένιο (έγχυση)*

Μετά από χορήγηση βεραπαμίλης και δαντρολενίου ενδοφλεβίως σε ζώα, παρατηρήθηκε θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιογενής καταπληξία σχετιζόμενη με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται η αποφυγή συγχορήγησης αναστολέων διαύλων του ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήγη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

- Η δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης της αμλοδιπίνης ενισχύει τη δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.
- Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων των 10 mg αμλοδιπίνης με 80 mg σιμβαστατίνης οδήγησε σε αύξηση 77% της έκθεσης στη σιμβαστατίνη σε σύγκριση με τη σιμβαστατίνη μόνη της. Συνιστάται να περιοριστεί η δόση της σιμβαστατίνης σε 20 mg ημερησίως σε ασθενείς με αμλοδιπίνη.

Καμία αλληλεπίδραση

- Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η αμλοδιπίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης, της βαρφαρίνης ή της κυκλοσπορίνης.

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης

Όταν χορηγούνται παράλληλα, τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με θειαζιδικά διουρητικά:

Δε συνιστάται

- *Λίθιο*

Οι θειαζίδες μειώνουν τη νεφρική κάθαρση του λιθίου, επομένως, με την υδροχλωροθειαζίδα ενδέχεται να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας του λιθίου. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση λιθίου και υδροχλωροθειαζίδης. Εάν αυτός ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό κατά την συγχορήγηση.

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση

- *Οινόπνευμα, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά*

Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με ουσίες που επίσης μειώνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. μειώνοντας τη δραστηριότητα του συμπαθητικού κεντρικού νευρικού συστήματος ή την άμεση αγγειοδιαστολή) μπορεί να ενισχύσει την ορθοστατική υπόταση.

- *Αμανταδίνη*

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί η αμανταδίνη.

- *Αντιδιαβητικοί παράγοντες (π.χ. ινσουλίνη και λαμβανόμενοι από το στόμα αντιδιαβητικοί παράγοντες)*

Οι θειαζίδες μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος. (βλ. παράγραφο 4.4). Η μετφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης που επάγεται από τη λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που συνδέεται με την υδροχλωροθειαζίδη.

- *Αντιχολινεργικοί παράγοντες και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την κινητικότητα του στομάχου*

Η βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών θειαζιδικού τύπου μπορεί να αυξηθεί από αντιχολινεργικούς παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη), προφανώς λόγω της μείωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου. Αντίθετα, αναμένεται ότι οι προκινητικές ουσίες όπως η σισαπρίδη μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικού τύπου διουρητικών.

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας*

Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές των δόσεων των ουρικοζουρητικών φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης της προβενεσίδης ή της σουλφινολαζόνης. Η συγχρόνηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσει την επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes)*

Λόγω του κινδύνου υποκαλιαιμίας, η υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes), ιδίως αντιαρρυθμικά κλάσεως Ia και III και μερικά αντιψυχωσικά.

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το επίπεδο του νατρίου στον ορό*

Η υπονατρίαμική δράση των διουρητικών μπορεί να ενταθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων όπως τα αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιεπιληπτικά, κλπ. Ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη μακροχρόνια χορήγηση αυτών των φαρμάκων.

- *Β αναστολείς και διαζοξίδη*

Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με β-αποκλειστές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να ενισχύσουν την υπεργλυκαιμική επίδραση της διαζοξίδης.

- *Ρητίνες ανταλλαγής ιόντων*

Η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών, περιλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μειώνεται από τη χολεστυραμίνη ή την κολεστιπόλη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπο-θεραπευτικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών. Ωστόσο, η ρύθμιση της δοσολογίας της υδροχλωροθειαζίδης και της ρητίνης, έτσι ώστε η υδροχλωροθειαζίδη να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση των ρητινών, δυνάμικα θα ελαχιστοποιήσει την αλληλεπίδραση.

- *Βιταμίνη D και άλατα ασβεστίου*

Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με βιταμίνη D ή άλατα ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου του ορού. Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερασβεστιαμία (π.χ. υπερπαραθυρεοειδισμός, κακοήθεια ή νόσους που διαμεσολαβούνται από την βιταμίνη D) με την αύξηση της σωληναριακής επαναπορρόφησης του ασβεστίου.

- *Μη εκπολωτικά χαλαρωτικά των σκελετικών μυών*

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενισχύουν τη δράση των μυοσκελετικών χαλαρωτικών όπως των παραγώγων του κουραρίου.

- *Κυτταροτοξικοί παράγοντες*

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μειώσουν την νεφρική αποβολή κυτταροτοξικών παραγόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές τους επιδράσεις.

- *Διγοξίνη ή άλλες γλυκοσίδες δακτυλίτιδας*

Η επαγόμενη από θειαζίδες υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία ευνοεί την εκδήλωση επαγόμενων από δακτυλίτιδα καρδιακών αρρυθμιών (βλ. παράγραφο 4.4).

- *Μεθυλντόπα*

Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας που παρουσιάστηκαν με την ταυτόχρονη χρήση υδροχλωροθειαζίδης και μεθυλντόπας.

- *Σκιαγραφικοί παράγοντες ιωδίου*

Σε περίπτωση επαγόμενης από διουρητικά αφυδάτωσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ειδικά με υψηλές δόσεις ιωδιούχων σκευασμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατωθούν εκ νέου πριν από τη χορήγηση.

- *Αμίνες που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη)*

Η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να μειώσει την ανταπόκριση στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες όπως η νοραδρεναλίνη. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης είναι αβέβαιη και δεν αρκεί για να αποκλειστεί η χρήση τους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που συνταγογραφούν Rasitrio πρέπει να συμβουλεύουν τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία σχετικά με τους ενδεχόμενους κινδύνους στη διάρκεια της κύησης. Πριν από μια προγραμματισμένη κύηση θα πρέπει να γίνεται αλλαγή σε κατάλληλη εναλλακτική αντιυπερτασική θεραπεία, δεδομένου ότι το Rasitrio δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της αλίσκικρένης σε έγκυες γυναίκες. Η αλίσκικρένη δεν είχε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3). Άλλες ουσίες, οι οποίες δρουν άμεσα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης έχουν συσχετιστεί με σοβαρές εμβρυϊκές δυσπλασίες και θάνατο του νεογνού. Όπως κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δρα άμεσα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η αλίσκικρένη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης στην ανθρώπινη κύηση δεν έχει τεκμηριωθεί. Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους δεν έχουν δείξει τοξικότητα εξαιρουμένης της καθυστερημένης ημερομηνίας τοκετού και της παρατεταμένης διάρκειας του τοκετού σε δόσεις 50 φορές πάνω από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση στην εγκυμοσύνη συνιστάται μόνο αν δεν υπάρχει ασφαλέστερη εναλλακτική θεραπεία και όταν η ίδια η νόσος επισείει μεγαλύτερο κίνδυνο για τη μητέρα και το έμβρυο.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδα κατά την εγκυμοσύνη, ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Βασιζόμενοι στον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την εμβryo-πλακουντική άρδευση και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και νεογνικές επιδράσεις όπως ίκτερο, διαταραχές στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία, λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου του πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς την ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις, όπου καμία άλλη θεραπεία δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί.

Το Rasitrio δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Το Rasitrio αντενδείκνυται στη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου (βλ. παράγραφο 4.3).

Αν διαπιστωθεί κύηση στη διάρκεια της θεραπείας, το Rasitrio πρέπει να διακόπτεται το συντομότερο δυνατό.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αλισκιδίνη και/ή η αμλοδιπίνη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Η αλισκιδίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των αρουραίων.

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε υψηλές δόσεις προκαλούν έντονη διούρηση που μπορεί να αναστείλει την παραγωγή γάλακτος.

Η χρήση του Rasitrio δεν συνιστάται κατά το θηλασμό. Εάν το Rasitrio χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό, θα πρέπει να χορηγείται σε όσο το δυνατόν χαμηλότερη δοσολογία.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα με τη χρήση του Rasitrio.

Σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αναφέρθηκαν αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με τη δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών (βλ. παράγραφο 5.3). Η γονιμότητα των αρουραίων δεν επηρεάστηκε από δόσεις αλισκιδίνης έως 250 mg/kg/ημέρα και υδροχλωροθειαζίδης 4 mg/kg/ημέρα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η λήψη του Rasitrio μπορεί ενίοτε να προκαλέσει ζάλη ή υπνηλία.

Η αμλοδιπίνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Αν οι ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη εμφανίσουν ζάλη, υπνηλία, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία, η ικανότητα αντίδρασης μπορεί να διαταραχθεί.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Συνδυασμός αλισκιρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης

Το προφίλ ασφάλειας του Rasitrio που παρουσιάζεται παρακάτω βασίζεται σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με το Rasitrio και στο γνωστό προφίλ ασφάλειας των μεμονωμένων συστατικών αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη. Οι πληροφορίες ασφάλειας για το Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω είναι περιορισμένες.

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το Rasitrio είναι η υπόταση και η ζάλη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του Rasitrio (αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη) και αναφέρονται στις αντίστοιχες παραγράφους για τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να συμβούν με το Rasitrio.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για την αλισκιρένη, την αμλοδιπίνη και την υδροχλωροθειαζίδη ταξινομούνται με βάση τη σειρά συχνότητας, με τις συχνότερες να εμφανίζονται πρώτα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πληροφορίες για το Rasitrio

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Ζάλη
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Υπόταση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Περιφερικό οίδημα

Το περιφερικό οίδημα είναι μια γνωστή, δόσοεξαρτώμενη ανεπιθύμητη ενέργεια της αμλοδιπίνης και έχει επίσης αναφερθεί με τη θεραπεία με αλισκιρένη από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Η επίπτωση του περιφερικού οιδήματος για το Rasitrio σε μια βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με δύο δραστικούς παράγοντες μελέτη ήταν 7,1%, έναντι 8,0% για τον διπλό συνδυασμό αλισκιρένη/αμλοδιπίνη, 4,9% για τον διπλό συνδυασμό αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη και 2,0% για τον διπλό συνδυασμό αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη.

Η επίπτωση οποιωνδήποτε ανεπιθύμητων ενεργειών που πιθανώς σχετίζονται με υπόταση σε μια βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη ήταν 4,9% με το Rasitrio έναντι έως 3,7% με τους διπλούς συνδυασμούς. Στους ασθενείς ≥ 65 ετών η επίπτωση ήταν 10,2% με το Rasitrio έναντι έως 5,4% με τους διπλούς συνδυασμούς.

Πρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να συμβούν με το Rasitrio, ακόμη και αν δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές.

Αλισκιρένη

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αναφυλακτική αντίδραση και αγγειοοίδημα, τα οποία έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και μπορεί να συμβούν σπάνια (λιγότερο από 1 περίπτωση ανά 1.000 ασθενείς). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η διάρροια.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι γνωστές ανεπιθύμητες αντιδράσεις της αλισκιρένης παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα χρησιμοποιώντας την ίδια συνθήκη που περιγράφεται παραπάνω για τον σταθερό συνδυασμό.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις, αντιδράσεις υπερευαισθησίας
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Ζάλη
Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών, περιφερικό οίδημα
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Μη γνωστές:	Ηπατικές διαταραχές*, ίκτερος, ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια**
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένων συνδρόμου Stevens Johnson, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση
Σπάνιες	Αγγειοοίδημα, ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές:	Αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Υπερκαλιαιμία
Όχι συχνές	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα
Σπάνιες	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος, κρεατινίνη αίματος αυξημένη

*Μεμονωμένες περιπτώσεις ηπατικής διαταραχής με κλινικά συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα σημαντικής ηπατικής δυσλειτουργίας.

**Συμπεριλαμβανομένης μιας περίπτωσης «αιφνίδιας ηπατικής ανεπάρκειας» κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, στην οποία δεν μπορεί να αποκλειστεί η αιτιώδης συσχέτιση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών:

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων και το αγγειοοίδημα έχουν εμφανιστεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, αγγειοοίδημα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη εμφανίστηκαν σπάνια με ποσοστά εμφάνισης συγκρίσιμα με θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή με τα φάρμακα σύγκρισης.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα). Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλων φαρμάκων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (AMEA ή ΑΥΑ).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αγγειοοιδήματος ή αντιδράσεις όμοιες του αγγειοοιδήματος όταν συγχορηγείται η αλισκιρένη με AMEA ή/και ΑΥΑ.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν επίσης αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση εμφάνισης σημείων που υποδηλώνουν αντίδραση υπερευαισθησίας/αγγειοοίδημα (ιδιαίτερα δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα άκρα, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα, ζάλη) οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχει παρατηρηθεί αρθραλγία. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτό συνέβη ως συνέπεια της αντίδρασης υπερευαισθησίας.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου, νεφρική δυσλειτουργία και περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρακλινικές εξετάσεις: Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, διαταραχές σε συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους που είχαν κλινική σημασία σπάνια συσχετίστηκαν με την χορήγηση της αλισκιρένης. Σε κλινικές μελέτες με υπερτασικούς ασθενείς, η αλισκιρένη δεν παρουσίασε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην ολική χοληστερόλη, την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλη (HDL-C), τα τριγλυκερίδια νηστείας, τη γλυκόζη νηστείας ή το ουρικό οξύ.

Αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης: Παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη (μέση μείωση περίπου 0,05 mmol/l και 0,16 του ποσοστού του όγκου, αντίστοιχα). Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω αναιμίας. Αυτές οι επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο ΣΡΑΑ, όπως οι AMEA και οι ΑΥΑ.

Κάλιο ορού: Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις του καλίου ορού με την αλισκιρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο ΣΡΑΑ ή με ΜΣΑΦ. Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχορήγηση. Η ταυτόχρονη χρήση της αλισκιρένης με ΑΥΑ ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3, 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός: Με βάση τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας από μια φαρμακοκινητική μελέτη με αλισκιρένη σε 39 παιδιά με υπέρταση ηλικίας 6-17 ετών, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένεται να είναι παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται σε υπερτασικούς ενήλικες. Όσον αφορά στους άλλους αναστολείς ΣΡΑΑ, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια στα παιδιά που έλαβαν θεραπεία με αλισκιρένη είναι ο πονοκέφαλος.

Αμλοδιπίνη

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Αλλεργικές αντιδράσεις
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ σπάνιες	Υπεργλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αϋπνία, μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους), κατάθλιψη
Σπάνιες	Σύγχυση

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Υπνηλία, κεφαλαλγία (ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας)
Όχι συχνές	Τρόμος, δυσγευσία, συγκοπή, υπαισθησία, παραισθησία
Πολύ σπάνιες	Υπέρτονία, περιφερική νευροπάθεια
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Αίσθημα παλμών
Πολύ σπάνιες	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κολπικής μαρμαρυγής)
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Έξαψη
Πολύ σπάνιες	Αγγειίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Δύσπνοια, ρινίτιδα
Πολύ σπάνιες	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Κοιλιακό άλγος, ναυτία
Όχι συχνές	Έμετος, δυσπεψία, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης διάρροιας και δυσκοιλιότητας), ξηροστομία
Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία των σύλων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ σπάνιες	Ηπατίτιδα, ίκτερος, αύξηση ηπατικών ενζύμων (ομοιάζουσα κυρίως με χολόσταση)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, υπερίδρωση, κνησμός, εξάνθημα
Πολύ σπάνιες	Αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Οίδημα των αστραγάλων
Όχι συχνές	Αρθραλγία, μυαλγία, μυϊκές κράμπες, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	Διαταραχή ούρησης, νυκτουρία, συχνουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	Ανικανότητα, γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Οίδημα, κόπωση
Όχι συχνές	Θωρακικό άλγος, εξασθένηση, άλγος, αίσθημα κακουχίας
Παρακλινικές εξετάσεις	
Όχι συχνές	Αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις έχει αναφερθεί εξωπυραμидικό σύνδρομο.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη χορηγείται εκτεταμένα εδώ και πολλά χρόνια, συχνά σε υψηλότερες δόσεις από αυτές που περιέχονται στο Rasitrio. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες	Θρομβοπενία, μερικές φορές με πορφύρα
Πολύ σπάνιες	Ακοκκιοκυτταραιμία, καταστολή του μυελού των οστών, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία
Μη γνωστές	Απλαστική αναιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες	Υπερευαισθησία
--------------	----------------

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές	Υποκαλιαιμία
Συχνές	Υπερουριχαιμία, υπομαγνησιαίμια, υπονατρίαίμια
Σπάνιες	Υπερασβεστιαίμια, υπεργλυκαιμία, επιδείνωση της διαβητικής μεταβολικής κατάστασης
Πολύ σπάνιες	Υποχλωραιμική αλκάλωση

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σπάνιες	Κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου
---------	---------------------------------

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σπάνιες	Ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία
---------	-------------------------------

Οφθαλμικές διαταραχές

Σπάνιες	Μείωση οπτικής οξύτητας
Μη γνωστές	Οξύ γλαύκωμα κλειστής-γωνίας

Καρδιακές διαταραχές

Σπάνιες	Καρδιακές αρρυθμίες
---------	---------------------

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές	Ορθοστατική υπόταση
--------	---------------------

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες	Αναπνευστική δυσχέρεια (συμπεριλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
--------------	--

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές	Μειωμένη όρεξη, ήπια ναυτία και έμετος
Σπάνιες	Κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, διάρροια
Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες	Ενδοηπατική χολόσταση, ίκτερος
---------	--------------------------------

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές	Κνίδωση και άλλες μορφές εξανθήματος
Σπάνιες	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας
Πολύ σπάνιες	Δερματικές αντιδράσεις που μοιάζουν με δερματικό ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου, νεκρωτική αγγειίτιδα και τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Μη γνωστές	Πολύμορφο ερύθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Μη γνωστές	Μυϊκός σπασμός
------------	----------------

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές	Νεφρική δυσλειτουργία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια
------------	---

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές

Ανικανότητα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Μη γνωστές

Εξασθένηση, πυρεξία

Παρακλινικές εξετάσεις

Πολύ συχνές

Αύξηση στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων

Σπάνιες

Γλυκοζουρία

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η πιο πιθανή εκδήλωση της υπερδοσολογίας για το Rasitrio θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση του συνδυασμού της αλισκιρένης, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης.

Με την αλισκιρένη, η πιο πιθανή εκδήλωση της υπερδοσολογίας θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης.

Με την αμλοδιπίνη, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η σημαντική υπερδοσολογία θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανώς αντανakλαστική ταχυκαρδία. Με την αμλοδιπίνη έχει επίσης αναφερθεί σημαντική και δυνητικώς παρατεταμένη συστηματική υπόταση που μπορεί να περιλαμβάνει έως και καταπληξία με θανατηφόρο κατάληξη.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατρίαμια) και αφυδάτωση ως αποτέλεσμα της υπερβολικής διούρησης. Τα συχνότερα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκούς σπασμούς και/ή να εντείνει καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με την παράλληλη χρήση γλυκοσιδών δακτυλίτιδας ή ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Θεραπεία

Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση με το Rasitrio, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική θεραπεία.

Η κλινικά σημαντική υπόταση λόγω υπερδοσολογίας από την αμλοδιπίνη καθιστά αναγκαία την ενεργή καρδιαγγειακή υποστήριξη συμπεριλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των άκρων και προσοχής στον κυκλοφορούντα όγκο υγρών και της αποβολής των ούρων.

Ένα αγγειοσυσπαστικό μπορεί να βοηθήσει στην αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, με την προϋπόθεση ότι δεν αντενδείκνυται η χρήση του. Το ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να αποβεί επωφελές στην προσπάθεια αναστροφής των επιδράσεων αποκλεισμού από διαύλους ασβεστίου.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η πλύση στομάχου μπορεί να βοηθήσει. Σε υγιείς εθελοντές η χρήση άνθρακα έως και 2 ώρες μετά από τη χορήγηση 10 mg αμλοδιπίνης έχειδειχθεί ότι μειώνει τον ρυθμό απορρόφησης της αμλοδιπίνης.

Εφόσον η αμλοδιπίνη συνδέεται σε υψηλό βαθμό με πρωτεΐνες, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανό να ωφελήσει.

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση, η κάθαρση μέσω αιμοδιύλισης της αλυσκιδίνης ήταν χαμηλή (<2% της κάθαρσης μετά από του στόματος λήψη). Συνεπώς, η αιμοδιύλιση δεν είναι ο κατάλληλος τρόπος για την αντιμετώπιση της υπερβολικής έκθεσης με αλυσκιδίνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστολείς ρενίνης; κωδικός ATC C09XA54

Το Rasitrio συνδυάζει τρεις αντιυπερτασικές δραστικές ουσίες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: η αλυσκιδίνη ανήκει στην κατηγορία των άμεσων αναστολέων της ρενίνης, η αμλοδιπίνη στην κατηγορία των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και η υδροχλωροθειαζίδη στην κατηγορία των διουρητικών θειαζίδης. Σε συνδυασμό, οι τεκμηριωμένες δράσεις της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, της μεσολαβούμενης από διαύλους ασβεστίου αγγειοδιαστολής και της απέκκρισης χλωριούχου νατρίου οδηγούν σε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι οι αντίστοιχοι διπλοί συνδυασμοί.

Συνδυασμός αλυσκιδίνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση Rasitrio παρείχε κλινικά σημαντικές μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση που διατηρήθηκαν σε ολόκληρο το 24-ωρο διάστημα μεταξύ των δόσεων. Οι μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης για το Rasitrio έναντι κάθε διπλού συνδυασμού παρατηρήθηκαν σε κάθε ώρα, συμπεριλαμβανομένων των πολύ πρωινών ωρών της 24ωρης περιπατητικής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης.

Το Rasitrio μελετήθηκε σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη σε 1.181 ασθενείς, εκ των οποίων 753 ταξινομήθηκαν ως μέτρια υπερτασικοί (msSBP 160-180 mmHg) και 408 ως σοβαρά υπερτασικοί (msSBP >180 mmHg) στην έναρξη. Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών ήταν παχύσαρκοι (49%) και πάνω από 14% του συνολικού πληθυσμού είχε διαβήτη. Στη διάρκεια των πρώτων 4 εβδομάδων διπλά τυφλής θεραπείας, οι ασθενείς έλαβαν τριπλό συνδυασμό αλυσκιδίνης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) ή διπλούς συνδυασμούς αλυσκιδίνης/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), αλυσκιδίνης/αμλοδιπίνης 150/5 mg (N=282) και αμλοδιπίνης/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αναγκαστική τιτλοποίηση προς υψηλότερες δόσεις μετά από 4 εβδομάδες, για επιπλέον 4 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με αλυσκιδίνη/αμλοδιπίνη/HCTZ 300/10/25 mg, αλυσκιδίνη/HCTZ 300/25 mg, αλυσκιδίνη/αμλοδιπίνη 300/10 mg και αμλοδιπίνη/HCTZ 10/25 mg.

Σε αυτήν τη μελέτη, το Rasitrio σε δόση 300/10/25 mg παρείχε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική), σε σχέση με την έναρξη, κατά 37,9/20,6 mmHg, έναντι 31,4/18,0 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης (300/25 mg) και 30,8/17,0 mmHg με τον συνδυασμό αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης (10/25 mg), σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση. Σε ασθενείς με σοβαρή υπέρταση (SBP $\geq$ 180 mmHg), η μείωση της αρτηριακής πίεσης από την έναρξη για το Rasitrio και τους διπλούς συνδυασμούς αντίστοιχα ήταν 49,5/22,5 mmHg, έναντι 38,1/17,6 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης (300/25 mg) και 39,9/17,8 mmHg με τον συνδυασμό αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης (10/25 mg). Σε έναν υποπληθυσμό 588 ασθενών, στους οποίους ασθενείς >65 ετών αντιπροσωπεύοντουσαν σπάνια και σε αυτούς ασθενείς >75 ετών αντιπροσωπεύοντουσαν ακόμα πιο σπάνια, ο συνδυασμός αλισκιρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης (300/10/25 mg) παρείχε μία μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική), σε σχέση με την έναρξη, κατά 39,7/21,1 mmHg, έναντι 31,3/18,74 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης (300/25 mg) και 29,2/16,4 mmHg με τον συνδυασμό αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης (10/25 mg) (ο υποπληθυσμός αποτελείται από ασθενείς χωρίς παρεκκλίνουσες αναγνώσεις, που καθορίζονται ως διαφορά μεταξύ αναγνώσεων συστολικής αρτηριακής πίεσης $\geq$ 10 mmHg στην έναρξη ή στο καταληκτικό σημείο). Η δράση του Rasitrio παρατηρήθηκε ήδη μία εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας. Η δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τον δείκτη μάζας σώματος και σχετιζόμενες με αυξημένο σωματικό βάρος διαταραχές (μεταβολικό σύνδρομο και διαβήτης).

Το Rasitrio συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος (PRA) (-34%), σε σχέση με την έναρξη, ενώ ο διπλός συνδυασμός αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης αύξησε την PRA (+170%). Οι κλινικές συνέπειες των διαφορών στη δράση επί της PRA δεν είναι γνωστές προς το παρόν.

Σε μια ανοιχτή μελέτη ασφάλειας 28 έως 54 εβδομάδων, μετρήθηκε η αποτελεσματικότητα ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο και το Rasitrio σε δόση 300/10/25 mg παρείχε μειώσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική) κατά 37,3/21,8 mmHg στη διάρκεια 28 έως 54 εβδομάδων θεραπείας. Η αποτελεσματικότητα του Rasitrio διατηρήθηκε επί ένα έτος θεραπείας, χωρίς ενδείξεις απώλειας της δράσης.

Σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη 36 εβδομάδων σε ηλικιωμένους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελεγχόταν με αλισκιρένη/HCTZ 300/25 mg (SBP $\geq$ 140 mmHg), κλινικά σημαντική περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκε στο καταληκτικό σημείο των 36 εβδομάδων για τους ασθενείς που έλαβαν Rasitrio σε δόση 300/10/25 mg (από μειώσεις των msSBP/msDBP 15,0/8,6 mmHg την εβδομάδα 22 σε μειώσεις 30,8/14,1 mmHg στο καταληκτικό σημείο των 36 εβδομάδων).

Το Rasitrio έχει χορηγηθεί σε περισσότερους από 1.155 ασθενείς σε ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων 182 ασθενών που έλαβαν θεραπεία επί ένα έτος ή περισσότερο. Η θεραπεία με Rasitrio ήταν καλά ανεκτή σε δόσεις έως 300 mg/10 mg/25 mg με συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών παρόμοια με αυτήν των αντίστοιχων διπλών συνδυασμών, με εξαίρεση τη συμπτωματική υπόταση. Η επίπτωση οποιωνδήποτε ανεπιθύμητων ενεργειών πιθανώς σχετιζόμενων με υπόταση σε μια βραχυχρόνια ελεγχόμενη μελέτη ήταν 4,9% με το Rasitrio έναντι έως 3,7% με τους διπλούς συνδυασμούς. Σε ασθενείς $\geq$ 65 ετών η επίπτωση ήταν 10,2% με το Rasitrio έναντι έως 5,4% με τους διπλούς συνδυασμούς.

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν έδειξε να συσχετίζεται με το φύλο, την ηλικία (με εξαίρεση τη συμπτωματική υπόταση), τον δείκτη μάζας σώματος, τη φυλή ή την εθνικότητα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά ήπιες και παροδικές. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας >75 ετών ή για ασθενείς με μείζονες καρδιαγγειακές συννοσηρότητες. Διακοπή της θεραπείας λόγω κλινικής ανεπιθύμητης ενέργειας σημειώθηκε στο 3,6% των ασθενών που λάμβαναν Rasitrio έναντι 2,4% με τον συνδυασμό αλισκιρένη/αμλοδιπίνη, 0,7% με τον συνδυασμό αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη και 2,7% με τον συνδυασμό αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη.

Αλισκιρένη

Η αλισκιρένη είναι ένας από του στόματος δραστικός, μη πεπτιδικός, ισχυρός και άμεσος εκλεκτικός αναστολέας της ανθρώπινης ρενίνης.

Με την αναστολή του ενζύμου της ρενίνης, η αλισκιρένη αναστέλλει το ΣΡΑΑ στο σημείο της ενεργοποίησης, εμποδίζοντας τη μετατροπή του αγγειοτασινογόνου σε αγγειοτενσίνη I και μειώνοντας τα επίπεδα αγγειοτενσίνης I και αγγειοτενσίνης II. Ενώ άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το ΣΡΑΑ (ΑΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, (ΑΥΑ)) προκαλούν αντισταθμιστική αύξηση στη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος (PRA), η θεραπεία με αλισκιρένη μειώνει την PRA σε υπερτασικούς ασθενείς κατά περίπου 50% με 80%. Παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν όταν η αλισκιρένη συνδυάστηκε με άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα. Προς το παρόν δεν είναι γνωστές οι κλινικές επιπτώσεις από τις διαφορές στην επίδραση στην PRA.

Υπέρταση

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση της αλισκιρένης σε δόσεις των 150 mg και 300 mg παρείχε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση που διατηρήθηκαν σε ολόκληρο το 24-ωρο διάστημα μεταξύ των δόσεων (διατηρώντας το όφελος νωρίς το πρωί), με μέσο όρο του λόγου μεταξύ των μεγίστων και ελαχίστων συγκεντρώσεων για τη διαστολική ανταπόκριση έως και 98% για τη δόση των 300 mg. Το 85% έως 90% της μέγιστης αντιυπερτασικής δράσης παρατηρήθηκε μετά από 2 εβδομάδες. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε κατά τη μακροχρόνια θεραπεία και ήταν ανεξάρτητο της ηλικίας, του φύλου, του δείκτη μάζας σώματος και της εθνικότητας. Η αλισκιρένη έχει μελετηθεί σε 1.864 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, καθώς και σε 426 ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Οι μελέτες μονοθεραπείας με αλισκιρένη έχουν δείξει αντιυπερτασικό αποτέλεσμα συγκρίσιμο με εκείνο άλλων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων συμπεριλαμβανομένων των ΑΜΕΑ και ΑΥΑ. Σε σύγκριση με ένα διουρητικό (υδροχλωροθειαζίδη - HCTZ), η αλισκιρένη 300 mg μείωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 17,0/12,3 mmHg, σε σύγκριση με το 14,4/10,5 mmHg της HCTZ 25 mg μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας.

Μελέτες συνδυαστικής θεραπείας είναι διαθέσιμες για την αλισκιρένη όταν προστίθεται στο διουρητικό υδροχλωροθειαζίδη, στον αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου αμλοδιπίνη και στον β-αποκλειστή ατενολόλη. Αυτοί οι συνδυασμοί ήταν καλά ανεκτοί. Η αλισκιρένη εισάγει ένα αθροιστικό αποτέλεσμα μείωσης της αρτηριακής πίεσης όταν προστίθεται στην υδροχλωροθειαζίδη.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της θεραπείας βασισμένης στην αλισκιρένη συγκρίθηκε με τη θεραπεία βασισμένη στη ραμιπρίλη σε 901 ενήλικες ασθενείς (≥ 65 ετών) με ιδιοπαθή συστολική υπέρταση σε μια μελέτη μη-κατωτερότητας 9-μηνών. Η αλισκιρένη 150 mg ή 300 mg ημερησίως ή η ραμιπρίλη 5 mg ή 10 mg ημερησίως χορηγήθηκαν για 36 εβδομάδες με προαιρετική προσθήκη στη θεραπεία υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg ή 25 mg) την 12η εβδομάδα και αμλοδιπίνης (5 mg ή 10 mg) την 22η εβδομάδα. Κατά την περίοδο 12 εβδομάδων, η μονοθεραπεία με αλισκιρένη μείωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 14,0/5,1 mmHg, σε σύγκριση με αντίστοιχη μείωση με ραμιπρίλη 11,6/3,6 mmHg, το οποίο συμφωνεί με το ότι η αλισκιρένη είναι μη κατώτερη της ραμιπρίλης στις επιλεγμένες δόσεις και οι διαφορές στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν στατιστικά σημαντικές. Η ανοχή ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας, ωστόσο ο βήχας αναφέρθηκε πιο συχνά στην αγωγή με ραμιπρίλη από ότι με αλισκιρένη (14,2% έναντι 4,4%), ενώ η διάρροια ήταν πιο συχνή στην αγωγή με αλισκιρένη από ότι με ραμιπρίλη (6,6% έναντι 5,0%).

Σε μια μελέτη 8-εβδομάδων σε 754 ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερους και ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερους (30%) η αλισκιρένη σε δόσεις των 75 mg, 150 mg και 300 mg παρείχε στατιστικά σημαντική υψηλότερη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μαζί συστολικής και διαστολικής) όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης με τα 300 mg αλισκιρένης σε σύγκριση με τα 150 mg αλισκιρένης. Και οι τρεις δόσεις ήταν καλά ανεκτές στους ηλικιωμένους και υπερήλικες ασθενείς.

Δεν έχουν υπάρξει ενδείξεις υπότασης της πρώτης δόσης και επίδραση στην καρδιακή συχνότητα σε ασθενείς υπό αγωγή σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Υπερβολική υπόταση δεν παρατηρήθηκε συχνά (0,1%) σε ασθενείς με ανεπίπλεκτο υπέρταση, στους οποίους χορηγήθηκε μόνο αλισκιρένη. Η υπόταση ήταν επίσης μη συχνή (<1%) κατά τη συνδυαστική θεραπεία με άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα. Με την παύση της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επέστρεψε σταδιακά στα αρχικά επίπεδα σε μία περίοδο αρκετών εβδομάδων, με καμία ένδειξη φαινομένου αναπήδησης (rebound effect) για την αρτηριακή πίεση ή την PRA.

Σε μια μελέτη 36 εβδομάδων με 820 ασθενείς με ισχαιμική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, δεν διαπιστώθηκαν αλλαγές στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση με την αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα της βασικής θεραπείας, όπως αυτές αξιολογούνται με τον τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας.

Τα συνδυασμένα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, υποτροπιάζουσας καρδιακής προσβολής, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και ανάνηψης σε αιφνίδιο θάνατο ήταν παρόμοια στην ομάδα της αλισκιρένης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, σε ασθενείς που λάμβαναν αλισκιρένη υπήρχε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό υπερκαλιαιμίας, υπότασης και νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η αλισκιρένη αξιολογήθηκε ως προς το καρδιαγγειακό ή/και νεφρικό όφελος σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 8.606 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο (επιβεβαιωμένη από την πρωτεϊνουρία ή/και $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) με ή χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Στους περισσότερους ασθενείς η αρτηριακή πίεση ήταν καλά ελεγχόμενη κατά την έναρξη. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός των καρδιαγγειακών και νεφρικών επιπλοκών.

Σε αυτή τη μελέτη, η αλισκιρένη 300 mg συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο όταν προστέθηκε στην καθιερωμένη θεραπεία η οποία περιελάμβανε είτε έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, είτε έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα επειδή οι συμμετέχοντες ήταν απίθανο να ωφεληθούν από την αλισκιρένη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αναλογία κινδύνου για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της τάξεως του 1,11 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1,00, 1,23, δίπλευρος έλεγχος $p=0,05$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (37,9% έναντι 30,2%). Συγκεκριμένα υπήρξε μια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της νεφρικής δυσλειτουργίας (14,0% έναντι 12,1%), υπερκαλιαιμίας (38,9% έναντι 28,8%), συμβαμάτων σχετιζόμενων με υπόταση (19,7% έναντι 16,2%) και επιβεβαιωμένου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (3,4% έναντι 2,6%) στα καταληκτικά σημεία. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Οι επιδράσεις της αλισκιρένης στη θνησιμότητα και στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα παραμένουν άγνωστες.

Επί του παρόντος δεν διατίθενται μακροχρόνια δεδομένα αποτελεσματικότητας για την αλισκιρένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Δεν αναφέρθηκε καμία επίδραση στο διάστημα QT σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό και δραστικό φάρμακο μελέτη, χρησιμοποιώντας καθιερωμένη και Holter ηλεκτροκαρδιογραφία.

Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη, που είναι ένα από τα συστατικά του Rasipio, αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και στον αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται στη χάλασή των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, που προκαλεί μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και της αρτηριακής πίεσης. Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται σε σημεία σύνδεσης τόσο των διυδροπυριδινών όσο και ουσιών που δεν ανήκουν στην ομάδα των διυδροπυριδινών.

Οι συσταλτικές διαδικασίες του καρδιακού και αγγειακού λείου μυός εξαρτώνται από την είσοδο των εξωκυττάριων ιόντων ασβεστίου σε αυτά τα κύτταρα διαμέσου συγκεκριμένων διαύλων ιόντων.

Μετά από χορήγηση θεραπευτικών δόσεων σε υπερτασικούς ασθενείς, η αμλοδιπίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή, οδηγώντας σε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και σε όρθια θέση. Αυτές οι μειώσεις της αρτηριακής πίεσης δεν συνοδεύονται από σημαντική μεταβολή της καρδιακής συχνότητας ή των επιπέδων κατεχολαμινών στο πλάσμα με χρόνια χορήγηση.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα συσχετίζονται με το αποτέλεσμα και σε νέους και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι θεραπευτικές δόσεις της αμλοδιπίνης οδήγησαν σε μείωση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων και σε αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της δραστικής νεφρικής ροής πλάσματος, χωρίς μεταβολή του κλάσματος διήθησης ή πρωτεϊνουρία.

Όπως και με άλλους αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, οι αιμοδυναμικές μετρήσεις της καρδιακής λειτουργίας σε ηρεμία και κατά τη διάρκεια άσκησης (ή βηματοδότησης) σε ασθενείς με φυσιολογική κοιλιακή λειτουργία που λαμβάνουν αμλοδιπίνη έχουν δείξει γενικά μικρή αύξηση του καρδιακού δείκτη, χωρίς σημαντική επίδραση στο λόγο dP/dt ή στην τελοδιαστολική πίεση ή τον τελοδιαστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας. Σε αιμοδυναμικές μελέτες, η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετιστεί με αρνητική ινότροπο δράση όταν χορηγήθηκε στο εύρος θεραπευτικών δόσεων σε υγιή ζώα και ανθρώπους, ακόμα και όταν συγχωρηγήθηκε με βήτα αποκλειστές σε ανθρώπους.

Η αμλοδιπίνη δεν μεταβάλλει τη λειτουργία του φλεβοκόμβου ή την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα σε υγιή ζώα ή ανθρώπους. Σε κλινικές μελέτες όπου η αμλοδιπίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βήτα αποκλειστές σε ασθενείς είτε με υπέρταση είτε με στηθάγχη, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις σε ηλεκτροκαρδιογραφικές παραμέτρους.

Η αμλοδιπίνη έχει επιδείξει επωφελείς κλινικές δράσεις σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, αγγειοσπαστική στηθάγχη και αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο.

Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Οι αποκλειστές των διαύλων του ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη θνησιμότητα.

Χρήση σε ασθενείς με υπέρταση

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας, που ονομάζεται Μελέτη Αντιυπερτασικής και Αντλιπιδαιμικής Θεραπείας για την Πρόληψη του Καρδιακού Επεισοδίου (ALLHAT), πραγματοποιήθηκε για να συγκρίνει νεότερες θεραπείες: αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (AMEA) ως θεραπείες πρώτης γραμμής έναντι του διουρητικού θειαζίδης, χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ημέρα στην ήπια έως μέτρια υπέρταση.

Συνολικά 33.357 υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω τυχαιοποιήθηκαν και παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 4,9 ετών. Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου, συμπεριλαμβανομένου του προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (>6 μήνες πριν την ένταξη) ή άλλης τεκμηριωμένης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (συνολικά 51,5%), διαβήτη τύπου 2 (36,1%), υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης - χοληστερόλη <35 mg/dl ή <0,906 mmol/l (11,6%), διάγνωση υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος ή ηχοκαρδιογραφήματος (20,9%), τρέχον κάπνισμα (21,9%).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν σύνθετο και περιελάμβανε θανατηφόρα στεφανιαία νόσο ή μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο κύριο καταληκτικό σημείο μεταξύ της βασισμένης σε αμλοδιπίνη θεραπείας και της βασισμένης σε χλωροθαλιδόνη θεραπείας: σχετικός κίνδυνος (RR) 0,98, 95% CI (0,90-1,07), $p=0,65$. Από τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας (συνιστώσα ενός σύνθετου συνδυασμένου καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της αμλοδιπίνης, σε σύγκριση με την ομάδα της χλωροθαλιδόνης (10,2% έναντι 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52], $p<0,001$). Ωστόσο, υπήρχε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα όλων των αιτιών μεταξύ της βασισμένης σε αμλοδιπίνη θεραπείας και της βασισμένης σε χλωροθαλιδόνη θεραπείας RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02], $p=0,20$.

Υδροχλωροθειαζίδη

Το σημείο δράσης των θειαζιδικών διουρητικών βρίσκεται κυρίως στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια του νεφρού. Έχει φανεί ότι υπάρχει ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας στο νεφρικό φλοιό ως κύριο σημείο δέσμευσης για τη δράση των θειαζιδικών διουρητικών και την αναστολή της μεταφοράς του NaCl στο άπω σωληνάριο. Ο τρόπος δράσης των θειαζιδίων είναι η αναστολή του συμμεταφορέα Na^+Cl^- με τον ανταγωνισμό για το σημείο του Cl^- , επηρεάζοντας, ως εκ τούτου, τους μηχανισμούς επαναρρόφησης ηλεκτρολυτών: άμεσα με την αύξηση της αποβολής νατρίου και χλωρίου σε ένα κατά προσέγγιση ισοδύναμο βαθμό και έμμεσα με αυτή τη διουρητική δράση που μειώνει τον όγκο του πλάσματος με επακόλουθες αυξήσεις της δραστηριότητας της ρενίνης στο πλάσμα, της έκκρισης αλδοστερόνης και της απώλειας καλίου στα ούρα και μια μείωση του καλίου ορού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rasitrio σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ιδιοπαθή υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Συνδυασμός αλισκιρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης

Μετά από χορήγηση από του στόματος ενός δισκίου σταθερού συνδυασμού αλισκιρένης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις επιτεύχθηκαν για την αλισκιρένη μέσα σε 1-2 ώρες, για την αμλοδιπίνη μέσα σε 8 ώρες και για την υδροχλωροθειαζίδα μέσα σε 2-3 ώρες. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης της αλισκιρένης, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης μετά από χορήγηση ενός δισκίου σταθερού συνδυασμού είναι παρόμοια με αυτά όταν χορηγούνται οι αντίστοιχες δόσεις ξεχωριστά ως μονοθεραπείες.

Τα αποτελέσματα από μια μελέτη επίδρασης της τροφής στην οποία χρησιμοποιήθηκε πρότυπο γεύμα με υψηλό περιεχόμενο σε λιπαρά με το δισκίο σταθερού συνδυασμού 300/10/25 mg έδειξαν ότι η τροφή μείωσε τον ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης της αλισκιρένης σε παρόμοιο βαθμό με το δισκίο σταθερού συνδυασμού όπως και με τη μονοθεραπεία με αλισκιρένη. Η τροφή δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης ή της υδροχλωροθειαζίδης στο δισκίο σταθερού συνδυασμού.

Αλισκιρένη

Απορρόφηση

Μετά την απορρόφηση από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αλισκιρένης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 1-3 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης είναι περίπου 2-3%. Γεύματα με υψηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν τη C_{max} κατά 85% και την AUC κατά 70%. Σε σταθερή κατάσταση συγκεντρώσεων, τα γεύματα με χαμηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν την C_{max} κατά 76% και την AUC_{0-tau} κατά 67% σε υγιείς άτομα. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 5-7 ημέρες με χορήγηση άπαξ ημερησίως και τα επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 2 φορές μεγαλύτερα απ' ό,τι με την αρχική δόση.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 135 λίτρα, υποδεικνύοντας ότι η αλισκιρένη κατανέμεται εκτεταμένα στον εξωαγγειακό χώρο. Η δέσμευση της αλισκιρένης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μέτρια (47-51%) και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 40 ώρες (εύρος 34-41 ώρες). Η αλισκιρένη απεκκρίνεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία στα κόπρανα (78%). Περίπου 1,4% της συνολικής δόσης από το στόμα μεταβολίζεται. Το ένζυμο το οποίο ευθύνεται για το μεταβολισμό αυτό είναι το CYP3A4. Περίπου 0,6% της δόσης εντοπίζεται στα ούρα μετά τη χορήγηση από το στόμα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η μέση κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 9 l/h.

Γραμμικότητα

Η έκθεση στην αλισκιρένη αυξήθηκε αναλογικά περισσότερο από ό,τι η αύξηση της δόσης. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης στο εύρος 75 με 600 mg, μια αύξηση κατά 2-φορές στη δόση έχει ως αποτέλεσμα αύξηση κατά ~2,3 και 2,6 φορές στην AUC και την C_{max} , αντίστοιχα. Σε σταθερή κατάσταση, η μη-γραμμικότητα μπορεί να είναι πιο έντονη. Δεν έχουν αναγνωριστεί μηχανισμοί υπεύθυνοι για την απόκλιση από τη γραμμικότητα. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι ο κορεσμός των μεταφορέων στο σημείο της απορρόφησης ή στην οδό της ηπατοχολικής κάθαρσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη με αλισκιρένη σε 39 παιδιατρικούς ασθενείς με υπέρταση (ηλικίας 6-17 ετών) σε χορηγούμενες ημερήσιες δόσεις των 2 mg/kg ή 6 mg/kg αλισκιρένης χορηγούμενης ως κοκκία (3,125 mg/δισκίο), οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων. Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν δείχνουν ότι η ηλικία, το σωματικό βάρος ή το φύλο έχει οποιαδήποτε σημαντική επίδραση στην συστηματική έκθεση στην αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.2).

Αμλοδιπίνη

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων μονοθεραπείας αμλοδιπίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αμλοδιπίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 6-12 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 64% και 80%. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την λήψη τροφής.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* με την αμλοδιπίνη έδειξαν ότι το 97,5% περίπου του κυκλοφορούντος φαρμάκου δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται σε εκτεταμένο βαθμό (περίπου το 90%) στο ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες, ενώ το 10% της αρχικής αμλοδιπίνης και το 60% των μεταβολιτών της απεκκρίνονται στα ούρα.

Η απομάκρυνση της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελική ημιζωή για την απομάκρυνση 30 έως 50 ώρες. Τα επίπεδα σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από συνεχή χορήγηση για 7-8 ημέρες.

Γραμμικότητα

Η αμλοδιπίνη παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική όταν χορηγείται στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος μεταξύ 5 mg και 10 mg.

Υδροχλωροθειαζίδη

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης έπεται από μία δόση από το στόμα, είναι ταχεία (T_{max} περίπου 2 ώρες).

Η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης, εάν υπάρχει, έχει ελάχιστη κλινική σημασία. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης είναι 70% μετά από χορήγηση από το στόμα.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 4-8 l/kg. Η κυκλοφορούσα υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του ορού (40-70%), κυρίως τη λευκωματίνη ορού. Η υδροχλωροθειαζίδη συσσωρεύεται ακόμη στα ερυθροκύτταρα σε επίπεδα περίπου τριπλάσια από εκείνα στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία. Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται από το πλάσμα με χρόνο ημίσειας ζωής κατά μέσο όρο 6 έως 15 ώρες κατά την τελική φάση της αποβολής. Δεν υπάρχει καμία αλλαγή στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης με την επαναληπτική δοσολογία και η συσσώρευση είναι ελάχιστη όταν η δόση χορηγείται άπαξ ημερησίως. Υπάρχει ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 95% της απορροφούμενης δόσης που αποβάλλεται ως αναλλοίωτη ουσία στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση συνίσταται από παθητική διήθηση και ενεργή απέκκριση στο νεφρικό σωληνάριο.

Γραμμικότητα

Η αύξηση της μέσης AUC είναι γραμμική και ανάλογη της δόσης στο θεραπευτικό εύρος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Το Rasitrio είναι μία αποτελεσματική, άπαξ ημερησίως χορηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία για ενήλικες ασθενείς, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος και την εθνικότητα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω της ουσίας υδροχλωροθειαζίδης, το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανουρία ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ποικίλους βαθμούς νεφρικής ανεπάρκειας. Η σχετική AUC και $C_{\max}$ της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήταν 0,8 έως 2 φορές υψηλότερες των επιπέδων σε υγιείς ασθενείς μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης και σε σταθερή κατάσταση. Αυτές οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν ωστόσο, δεν σχετίζονταν με τη σοβαρότητα της νεφρικής δυσλειτουργίας. Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δοσολογίας της αλισκιρένης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η αλισκιρένη δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Η ταυτόχρονη χρήση της αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΒΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Χορήγηση μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης των 300 mg αλισκιρένης συνδέθηκε με πολύ μικρές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης (μεταβολή της $C_{\max}$ μικρότερη από 1,2 φορές, αύξηση της AUC έως και 1,6 φορές) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Το χρονοδιάγραμμα της αιμοδιύλισης δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD). Ως εκ τούτου, εάν η χορήγηση της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που λαμβάνουν αιμοκάθαρση θεωρείται αναγκαία, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς. Ωστόσο, η χρήση της αλισκιρένης δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάστηκε σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία.

Όπως αναμένεται για μία ουσία που αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά από τους νεφρούς, η νεφρική λειτουργία έχει μία σημαντική επίδραση στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης. Με την παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι τιμές AUC της υδροχλωροθειαζίδης αυξάνονται και ο ρυθμός απέκκρισης από τα ούρα μειώνεται. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, έχει παρατηρηθεί 3-πλάσια αύξηση στην AUC της υδροχλωροθειαζίδης. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί 8-πλάσια αύξηση στην AUC.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ηπατική νόσο. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης της αλισκιρένης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης με συνεπακόλουθη αύξηση της AUC κατά 40-60% περίπου. Επομένως, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη συστηματική έκθεση μετά από χορήγηση Rasitrio σε ηλικιωμένους ασθενείς. Όταν χορηγείται μόνη της, η AUC της αλισκιρένης σε ηλικιωμένα άτομα (>65 ετών) είναι 50% υψηλότερη από ότι σε νεαρά άτομα. Ο χρόνος έως την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος για τα ηλικιωμένα και τα νεαρότερα άτομα. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειώνεται, με επακόλουθες αυξήσεις της AUC και της ημίσειας ζωής αποβολής σε ηλικιωμένους ασθενείς. Για το λόγο αυτό, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγείται Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω και αυξημένη προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερους (βλ. παράγραφο 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1).

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης είναι μειωμένη και στους υγιείς και στους υπερτασικούς ηλικιωμένους σε σχέση με νεαρούς υγιείς εθελοντές. Δεν υπάρχουν ειδικά δεδομένα σχετικά με τη δράση της υδροχλωροθειαζίδης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας κάτω των 18 ετών)

Η φαρμακοκινητική του Rasitrio δεν έχει διερευνηθεί. Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη έχει διεξαχθεί σε 74 υπερτασικά παιδιά ηλικίας 1 έως 17 ετών (με 34 ασθενείς ηλικίας 6 έως 12 ετών και 28 ασθενείς ηλικίας 13 έως 17 ετών) που λάμβαναν αμλοδιπίνη μεταξύ 1,25 και 20 mg χορηγούμενη μία ή δύο φορές την ημέρα. Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 ετών και σε εφήβους 13-17 ετών η τυπική κάθαρση σε από του στόματος λήψη (CL/F) ήταν 22,5 και 27,4 l/hr αντίστοιχα στους άνδρες και 16,4 και 21,3 l/hr αντίστοιχα στις γυναίκες. Παρατηρήθηκε μεγάλη διακύμανση στην έκθεση μεταξύ των ατόμων. Είναι περιορισμένα τα στοιχεία που αναφέρονται σε παιδιά κάτω των 6 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη και αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μη κλινικές μελέτες τοξικότητας μόνο για το Rasitrio, καθώς οι μελέτες αυτές έχουν πραγματοποιηθεί για τα επιμέρους συστατικά.

Τα προφίλ τοξικότητας του συνδυασμού αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης και αλισκιρένης/αμλοδιπίνης έχουν χαρακτηριστεί καλά σε προκλινικές μελέτες. Και οι δύο συνδυασμοί ήταν γενικά καλά ανεκτοί στους αρουραίους. Τα ευρήματα από μελέτες τοξικότητας 2 και 13 εβδομάδων με χορήγηση από του στόματος συμφωνούσαν με αυτά που αφορούσαν στα μεμονωμένα συστατικά.

Αλισκιρένη

Το ενδεχόμενο καρκινογένεσης εκτιμήθηκε σε μία μελέτη διάρκειας 2-ετών με αρουραίους καθώς και σε μία μελέτη διάρκειας 6-μηνών με διαγονιδιακά ποντίκια. Δεν ανιχνεύθηκε πιθανότητα καρκινογένεσης. Ένα αδένωμα του παχέος εντέρου και ένα αδеноκαρκίνωμα του τυφλού εντέρου που καταγράφηκαν σε αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκε δόση 1.500 mg/kg/ημερησίως δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Μολονότι η αλισκιρένη έχει γνωστή πιθανότητα ερεθιστικής δράσης, τα όρια ασφαλείας που ελήφθησαν για ανθρώπους στη δόση των 300 mg κατά τη διάρκεια μίας μελέτης σε υγιείς εθελοντές, κρίθηκαν κατάλληλα σε 9-11-φορές βάσει των συγκεντρώσεων στα κόπρανα ή 6-φορές βάσει των συγκεντρώσεων στο βλεννογόνο σε σύγκριση με τα 250 mg/kg/ημέρα στη μελέτη καρκινογένεσης με αρουραίους.

Η αλισκιρένη δεν εμφάνισε κανένα μεταλλαξιογόνο δυναμικό στις *in vitro* και *in vivo* μελέτες μεταλλαξιογένεσης. Οι δοκιμασίες αυτές περιλάμβαναν *in vitro* δοκιμασίες σε βακτηριακά κύτταρα και κύτταρα θηλαστικών, καθώς και *in vivo* εκτιμήσεις σε αρουραίους.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα με αλισκιρένη δεν αποκάλυψαν κανένα στοιχείο εμβρυϊκής τοξικότητας ή τερατογένεσης σε δόσεις έως και 600 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους ή 100 mg/kg/ημέρα σε κουνέλια. Η γονιμότητα, η προγεννητική και η μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκαν στους αρουραίους σε δόσεις έως και 250 mg/kg/ημέρα. Οι δόσεις αυτές στους αρουραίους οδήγησαν σε συστηματική έκθεση 1 έως 4 και 5 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, από τη μέγιστη προτεινόμενη ανθρώπινη δόση (300 mg).

Μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, του αναπνευστικού ή του καρδιαγγειακού. Ευρήματα κατά τη διάρκεια των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα ήταν σύμφωνα με την πιθανότητα τοπικά ερεθιστικής δράσης ή τις αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις της αλισκιρένης.

Αμλοδιπίνη

Τα δεδομένα για την ασφάλεια της αμλοδιπίνης είναι καλά τεκμηριωμένα, τόσο κλινικά όσο και μη κλινικά.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μελέτες αναπαραγωγής με επίμνες και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, βασισμένη σε mg/kg, παρατηρήθηκαν καθυστέρηση τοκετού, αυξημένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση του εμβρύου και του νεογνού.

Δυσλειτουργία γονιμότητας

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα θηλυκά για 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις μέχρι και 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο των 10 mg, βάσει mg/m²). Σε μία άλλη μελέτη σε αρουραίους κατά την οποία στα αρσενικά χορηγήθηκε βεσυλική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της θυλακο-διεγερτικής ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό της ώριμης σπερματίδας και των κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση

Δεν υπήρχαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια όπου δόθηκε στη διαίτα τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια σε συγκεντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg. Η υψηλότερη δόση (για τους ποντικούς, όμοια, και για τους αρουραίους δύο φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg βάσει mg/m²) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους ποντικούς, αλλά όχι για τους αρουραίους.

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν έδειξαν επιδράσεις του φαρμάκου στα γονίδια ή στο επίπεδο των χρωμοσωμάτων.

* Με βάση το βάρος ασθενούς ίσο με 50 kg.

Υδροχλωροθειαζίδη

Προκλινικές αξιολογήσεις για την υποστήριξη της χορήγησης υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους συμπεριελάμβαναν δοκιμασίες γονιδιατοξικότητας *in vitro* και μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας και καρκινογένεσης σε τρωκτικά. Διατίθενται εκτεταμένα κλινικά δεδομένα για την υδροχλωροθειαζίδη, τα οποία αποτυπώνονται στις σχετικές ενότητες.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα των ποντικών και των αρουραίων οποιουδήποτε φύλου σε μελέτες στις οποίες τα είδη αυτά εκτέθηκαν, μέσω της διατροφής, σε δόσεις έως 100 και 4 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα, πριν το ζευγάρισμα και στη διάρκεια της κύησης. Αυτές οι δόσεις της υδροχλωροθειαζίδης στα ποντίκια και τους αρουραίους αντιπροσωπεύουν 19 και 1,5 φορές, αντίστοιχα, τη μέγιστη συνιστώμενη δόση του ανθρώπου σε βάση mg/m². (Στους υπολογισμούς θεωρείται μια δόση από του στόματος 25 mg/ημέρα και ένας ασθενής βάρους 60 kg.)

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Κροσποβιδόνη
Ποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό
Πυρίτιο, άνυδρο κολλοειδές

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μαύρο (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Ημερολογιακές κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
2 χρόνια

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
2 χρόνια

Ημερολογιακές κυψέλες PA/Alu/PVC - Alu:
18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ημερολογιακές κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
Μονή συσκευασία που περιέχει 14, 28, 56, 98 δισκία

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
Μονή συσκευασία που περιέχει 30, 90 δισκία
Συσκευασία μονάδων δόσης (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχει 56x1 δισκία
Πολλαπλές συσκευασίες μονάδων δόσης (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 98x1 δισκίο (2 συσκευασίες των 49x1)

Ημερολογιακές κυψέλες PA/Alu/PVC - Alu:
Μονή συσκευασία που περιέχει 14, 28, 56 δισκία
Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 98 δισκία (2 συσκευασίες των 49)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/025-036

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Νοεμβρίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική), 10 mg αμλοδιπίνη (ως βεσυλική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ανοιχτό κόκκινο, ωοειδές, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα, με εντυπωμένο το «UIU» στη μία πλευρά και το «NVR» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rasitrio ενδείκνυται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης ως θεραπεία αντικατάστασης σε ενήλικους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση ρυθμίζεται επαρκώς με το συνδυασμό αλισκιρένης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης χορηγούμενα παράλληλα στο ίδιο επίπεδο δόσης όπως στο συνδυασμό.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Rasitrio είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδης από ξεχωριστά δισκία χορηγούμενα παράλληλα, την ίδια ώρα της ημέρας μπορεί να αλλάξουν θεραπεία σε ένα δισκίο με συνδυασμό σταθερών δόσεων, το Rasitrio, που περιέχει τις ίδιες δόσεις με τα ξεχωριστά δισκία.

Ο συνδυασμός σταθερών δόσεων θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αφού τεκμηριωθεί μια σταθερή δράση των μεμονωμένων συστατικών, χορηγούμενα παράλληλα, μετά από τιτλοποίηση της δόσης. Η δόση πρέπει να είναι εξατομικευμένη και προσαρμοσμένη ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

Υπάρχουν δεδομένα για αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με υπόταση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω που λαμβάνουν Rasitrio. Για το λόγο αυτό, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγείται Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της αλισκιρένης σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι 150 mg. Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης στην πλειονότητα των ηλικιωμένων ασθενών αυξάνοντας την δόση στα 300 mg.

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω

Υπάρχουν διαθέσιμα πολύ περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερους (βλ. παράγραφο 5.2). Η χρήση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς για τους οποίους ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης έχει τεκμηριωθεί για τον ελεύθερο συνδυασμό αλισκιρένης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης που χορηγούνται παράλληλα χωρίς συνοδά θέματα ασφάλειας, ιδιαίτερα υπόταση. Συνιστάται αυξημένη προσοχή, συμπεριλαμβανομένης και της πιο συχνής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² και 59-30 ml/min/1,73 m², αντίστοιχα) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης, το Rasitrio αντενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με ανουρία και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Η ταυτόχρονη χρήση του Rasitrio με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ) ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με προϊούσα ηπατική νόσο. Δεν έχουν καθοριστεί δοσολογικές συστάσεις για την αμλοδιπίνη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Rasitrio σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Το Rasitrio πρέπει να λαμβάνεται με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να παίρνετε χυμό γκρέιπφρουτ μαζί με το Rasitrio (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε άλλα διυδροπυριδινικά παράγωγα ή σε άλλες ουσίες προερχόμενες από τη σουλφοναμίδα.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος με αλισκιρένη.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).
- Ανουρία.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Υπονατριαιμία, υπερασβεστιαϊμία, συμπτωματική υπερουριχαιμία και ανθεκτική στη θεραπεία υποκαλιαιμία.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
- Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση αλισκιρένης με κυκλοσπορίνη και ιτρακοναζόλη, δύο πολύ ισχυρούς αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) και άλλους ισχυρούς αναστολείς της P-gr (π.χ. κινιδίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).
- Η ταυτόχρονη χρήση αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.1).

- Σοβαρή υπόταση.
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας).
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ. υψηλός βαθμός αορτικής στένωσης).
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικές

Σε περίπτωση σοβαρής και επιμένουσας διάρροιας, η θεραπεία με Rasitrio θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Όπως και με οποιοδήποτε αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Συμπτωματική υπόταση συνέβη με υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση που έλαβαν θεραπεία με Rasitrio από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν διπλό συνδυασμό αλυσκινένης/αμλοδιπίνης, αλυσκινένης/υδροχλωροθειαζίδης ή αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης.

Μπορεί να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη σε ασθενείς, αλλά είναι πιθανότερες σε ασθενείς με αλλεργία και άσθμα.

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Έχει αναφερθεί ότι τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, προκαλούν εξάρσεις ή ενεργοποιούν το συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης σε υπερτασική κρίση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Σε ευαίσθητα άτομα, έχουν αναφερθεί υπόταση, συγκοπή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερκαλιαιμία και αλλαγές στη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), ειδικά εάν συνδυάζονται φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου δε συνιστάται ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, συνδυάζοντας αλυσκινένη με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) ή αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AYA). Πρέπει να ασκείται στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, της νεφρικής λειτουργίας και των ηλεκτρολυτών εάν η συγχρόνηση κρίνεται απολύτως απαραίτητη.

Η χρήση της αλυσκινένης σε συνδυασμό με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω. Συμπτωματική υπόταση συνέβη με υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση που έλαβαν θεραπεία με Rasitrio από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν διπλό συνδυασμό αλυσκινένης/αμλοδιπίνης, αλυσκινένης/υδροχλωροθειαζίδης ή αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης. Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω, είναι πιο ευάλωτοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με υπόταση μετά από θεραπεία με Rasitrio. (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω

Υπάρχουν διαθέσιμα πολύ περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τη χρήση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω. Συνιστάται αυξημένη προσοχή, συμπεριλαμβανομένης και της πιο συχνής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη θνησιμότητα.

Δεν διατίθενται δεδομένα για την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα για το Rasitrio σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 5.1).

Η αλίσκικρένη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια υπό θεραπεία με φουροσεμίδα ή τορασεμίδα (βλ. παράγραφο 4.5).

Κίνδυνος συμπτωματικής υπότασης

Μπορεί να παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με Rasitrio στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ασθενείς με σημαντική υποογκαιμία ή ασθενείς με απώλεια άλατος (π.χ. αυτοί που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών) ή
- Συνδυασμένη χρήση της αλίσκικρένης με άλλους παράγοντες που δρουν στο ΣΡΑΑ.

Η υποογκαιμία ή η απώλεια άλατος πρέπει να διορθώνονται πριν την χορήγηση του Rasitrio ή η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Διαταραχή ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Η θεραπεία με Rasitrio θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας και οποιασδήποτε συνυπάρχουσας υπομαγνησιαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υποκαλιαιμίας ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υποκαλιαιμία. Τα θειαζιδικά διουρητικά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με καταστάσεις στις οποίες εμφανίζεται αυξημένη απώλεια καλίου, για παράδειγμα νεφροπάθειες με απώλεια άλατος και προνεφρική (καρδιογενή) νεφρική δυσλειτουργία. Αν η υποκαλιαιμία αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με την υδροχλωροθειαζίδη το Rasitrio θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι τη διόρθωση και σταθεροποίηση των επιπέδων του καλίου.

Μπορεί να αναπτυχθεί υποκαλιαιμία με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών. Ο κίνδυνος εμφάνισης υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ασθενείς που παρουσιάζουν ταχεία διούρηση, ασθενείς με ανεπαρκή πρόσληψη ηλεκτρολυτών από το στόμα και ασθενείς που λαμβάνουν συγχωρηγούμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Αντιθέτως, κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις του καλίου ορού με την αλίσκικρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο ΣΡΑΑ ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχωρήγηση. Η ταυτόχρονη χρήση της αλίσκικρένης με AMEA ή ΑΥΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3, 4.5 και 4.8).

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορούν να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υπονατρίαμίας και υποχλωραιμικής αλκάλωσης ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υπονατρίαμία. Έχει παρατηρηθεί υπονατρίαμία, συνοδευόμενη από νευρολογικά συμπτώματα (ναυτία, προοδευτικό αποπροσανατολισμό, απάθεια). Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της προϋπάρχουσας υπονατρίαμίας. Σε περίπτωση που αναπτύσσεται σοβαρή ή ταχεία υπονατρίαμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rasitrio, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί μέχρι η νατρίαμία να φτάσει στα φυσιολογικά επίπεδα.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά για διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα του καλίου, νατρίου και μαγνησίου.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεσταιμία και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προυπάρχουσας υπερασβεσταιμίας. Το Rasitrio θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεσταιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεσταιμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπούν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το Rasitrio θα μείωνε ή θα προλάμβανε την προκαλούμενη από διουρητικά υπονατρίαemia. Η έλλειψη χλωρίου είναι γενικά ήπια και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την αζωθαιμία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Όταν το Rasitrio χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών ορού συμπεριλαμβανομένου του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ή $1,70 \text{ mg/dl}$ σε γυναίκες και $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ή $2,00 \text{ mg/dl}$ σε άνδρες ή/και εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), με ιστορικό νεφρικής κάθαρσης, νεφρωσικού συνδρόμου ή νεφραγγειακής υπέρτασης. Το Rasitrio αντενδείκνυται σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ή ανουρία (βλ. παραγράφους 4.2. και 4.3). Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Αναφορικά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στα ΣΡΑΑ, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Rasitrio παρουσία καταστάσεων που προδιαθέτουν για νεφρική δυσλειτουργία όπως υποογκαιμία (π.χ. λόγω της απώλειας αίματος, σοβαρής ή παρατεταμένης διάρροιας, συνεχόμενου εμέτου, κ.λπ.), καρδιακή νόσος, ηπατική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης ή νεφρική νόσος. Η ταυτόχρονη χρήση της αλισκιρένης με AMEA ή AYA αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου που λάμβαναν αλισκιρένη, έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας. Σε περίπτωση που εμφανιστούν οποιαδήποτε σημάδια νεφρικής ανεπάρκειας, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η αλισκιρένη.

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού και, επομένως, απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rasitrio αντενδείκνυται σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή με προϊούσα ηπατική νόσο (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Η ημιπερίοδος ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας και οι τιμές της AUC είναι υψηλότερες. Η συνιστώμενη δοσολογία στους ασθενείς αυτούς δεν έχει ακόμη καθοριστεί.

Στένωση της αορτής και της μιτροειδούς, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλα αγγειοδιασταλτικά, εφιστάται ιδιαίτερα η προσοχή κατά τη χρήση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.

Μεταβολικές επιδράσεις και επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα

Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη και να αυξήσουν τα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος στον ορό. Σε διαβητικούς ασθενείς, ενδέχεται να απαιτηθούν αναπροσαρμογές της δόσης της ινσουλίνης ή των λαμβανόμενων από το στόμα υπογλυκαιμικών παραγόντων κατά τη θεραπεία με Rasitrio. Η ταυτόχρονη χρήση του Rasitrio με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (βλ. παράγραφο 4.3).

Λόγω του συστατικού υδροχλωροθειαζίδης, το Rasitrio αντενδείκνυται σε συμπτωματική υπερουριχαιμία (βλ. παράγραφο 4.3). Η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού λόγω της μειωμένης κάθαρσης του ουρικού οξέος και μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει υπερουριχαιμία καθώς και να επισπεύσει την εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας σε ευαίσθητους ασθενείς.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεσταιμία και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προϋπάρχουσας υπερασβεσταιμίας. Το Rasitrio θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεσταιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεσταιμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακόπτονται πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Στένωση των νεφρικών αρτηριών

Δεν υπάρχουν κλινικά ελεγχόμενα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Rasitrio σε ασθενείς με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών, ή στένωση σε μονήρες νεφρό. Ωστόσο, όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος για νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας χρησιμοποιούν αλισκιρένη. Επομένως απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν εμφανιστεί νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις και αγγειοοίδημα

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν παρατηρηθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις στη θεραπεία με αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.8). Όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα) σε ασθενείς που χρησιμοποιούν την αλισκιρένη.

Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης) (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί αγγειοοίδημα ή αντιδράσεις όμοιες του αγγειοοιδήματος όταν συγχρησιμοποιείται η αλισκιρένη με ΑΜΕΑ ή/και ΑΥΑ (βλ. παράγραφο 4.8).

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερευαισθησία.

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αλισκιρένη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Επομένως χρειάζεται προσοχή όταν συνταγογραφείται η αλισκιρένη σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8) ειδικά στην έναρξη της θεραπείας.

Εάν εμφανιστούν αναφυλακτικές αντιδράσεις ή αγγειοοίδημα, το Rasitrio θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να παρέχεται κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση μέχρι να υπάρχει πλήρης και επιβεβαιωμένη εξάλειψη των σημείων και συμπτωμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν στο γιατρό τους οποιαδήποτε σημεία υποδηλώνουν αλλεργικές αντιδράσεις, ιδιαίτερα δυσκολίες στην αναπνοή ή την κατάποση, οίδημα στο πρόσωπο, στα άκρα, στα μάτια, στα χείλη ή τη γλώσσα. Όταν υπάρχει προσβολή στη γλώσσα, στη γλωττίδα ή στον λάρυγγα θα πρέπει να χορηγηθεί αδρεναλίνη. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να παρέχονται τα απαραίτητα μέτρα για να διατηρηθούν ανοιχτές οι δίοδοι αέρα.

Φωτοευαισθησία

Με θειαζιδικά διουρητικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που παρουσιαστεί φωτοευαισθησία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rasitrio συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εάν κριθεί απαραίτητη η εκ νέου χορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προστασία περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή UVA.

Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Η υδροχλωροθειαζίδη, μια σουλφοναμίδα, έχει συσχετιστεί με μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση που έχει σαν αποτέλεσμα οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία εμφάνιση μειωμένης οπτικής οξύτητας, οφθαλμικό πόνο και κατά κανόνα εμφανίζονται μέσα σε λίγες ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Το μη θεραπευμένο οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζίδης όσο το δυνατόν ταχύτερα. Έγκαιρη ιατρική ή χειρουργική θεραπεία μπορεί να χρειαστεί αν η οξεία γλαυκώματι πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέως γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας στις σουλφοναμίδες ή την πενικιλίνη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις του Rasitrio

Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με υπέρταση δεν έδειξε κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση σταθερής κατάστασης (AUC) και στη C_{max} της αλισκιρένης, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες διπλές θεραπείες.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου στον ορό: Η καλιοδιουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μετριάξει το καλιοσυντηρητικό αποτέλεσμα της αλισκιρένης. Ωστόσο, αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμενόταν να ισχυροποιείται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που συσχετίζονται με την απώλεια καλίου και την υποκαλιαιμία (π.χ. λοιπά καλιουρητικά διουρητικά, κορτικοστεροειδή, καθαρτικά, αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH), αμφοτερικίνη, καρβενοξολόνη, νατριούχος πενικιλίνη G, παράγωγα σαλικυλικού οξέος). Αντιθέτως, η συγχορήγηση άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ΣΡΑΑ, των ΜΣΑΦ ή των παραγόντων που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου του ορού. Εάν η συγχορήγηση με έναν παράγοντα που επηρεάζει τα επίπεδα καλίου στον ορό θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται προσοχή. Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) και δε συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού: Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού όταν το Rasitrio χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδος, αντιαρρυθμικά).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), περιλαμβανομένων εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2 αναστολείς), ακετυλοσαλικυλικού οξέος και μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ: Όπως και με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης. Τα ΜΣΑΦ μπορούν επίσης να μειώσουν το διουρητικό και αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της υδροχλωροθειαζίδης.

Σε ορισμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία (αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς) η χορήγηση αλισκιρένης και υδροχλωροθειαζίδης ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση του Rasitrio με ένα ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αλισκιρένης

Αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)

- Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

- Ισχυροί αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)

Μία μελέτη αλληλεπίδρασης με μια μοναδική δόση φαρμάκου σε υγιείς εθελοντές έχει δείξει ότι η κυκλοσπορίνη (200 και 600 mg) αυξάνει την C_{max} της αλισκιρένης 75 mg κατά 2,5-φορές περίπου και την AUC κατά 5-φορές περίπου. Η αύξηση μπορεί να είναι μεγαλύτερη με υψηλότερες δόσεις αλισκιρένης. Σε υγιείς εθελοντές, η ιτρακοναζόλη (100 mg) αυξάνει την AUC και την C_{max} της αλισκιρένης (150 mg) μέχρι 6,5-φορές και 5,8-φορές, αντίστοιχα. Επομένως, αντενδείκνυται η συγχορήγηση της αλισκιρένης με ισχυρούς αναστολείς της P-gp (βλ. παράγραφο 4.3).

Δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2)

- Χυμός γκρέιπφρουτ

Η χορήγηση χυμού γκρέιπφρουτ μαζί με αλισκιρένη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC και της C_{max} της αλισκιρένης. Η συγχορήγηση με αλισκιρένη 150 mg οδήγησε σε μείωση 61% της AUC της αλισκιρένης και η συγχορήγηση με αλισκιρένη 300 mg οδήγησε σε μείωση 38% της AUC της αλισκιρένης. Αυτή η μείωση πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή που προκαλεί ο χυμός γκρέιπφρουτ στην διαμεσολαβούμενη μέσω πολυπεπτιδίων που μεταφέρουν οργανικά ανιόντα πρόσληψη της αλισκιρένης μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επομένως, λόγω του κινδύνου της θεραπευτικής αποτυχίας, ο χυμός γκρέιπφρουτ δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το Rasitrio.

Απαιτείται προσοχή σε συγχορήγηση

- Αλληλεπιδράσεις της P-gp

Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύριο εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης. Η ριφαμπικίνη, η οποία είναι επαγωγέας της P-gp, μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης κατά περίπου 50% σε μια κλινική μελέτη. Άλλοι επαγωγείς της P-gp (St. John's wort [βαλσαμόχορτο]) μπορεί να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης. Μολονότι αυτό δεν έχει διερευνηθεί για την αλισκιρένη, είναι επίσης γνωστό ότι η P-gp ελέγχει την πρόσληψη διαφόρων υποστρωμάτων από τους ιστούς και οι αναστολείς της P-gp μπορούν να αυξήσουν το κλάσμα της συγκέντρωσης στους ιστούς προς τη συγκέντρωση στο πλάσμα. Επομένως, οι αναστολείς της P-gp μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του φαρμάκου στους ιστούς περισσότερο από ότι τα επίπεδα στο πλάσμα. Η πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις με το φάρμακο στο P-gp σημείο φαίνεται να εξαρτάται από το βαθμό αναστολής αυτού του μεταφορέα.

- *Ηπιοι αναστολείς της P-gp*

Η συγχορήγηση κετοκοναζόλης (200 mg) ή βεραπαμίλης (240 mg) με αλισκιρένη (300 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 76% ή 97% στην AUC της αλισκιρένης, αντίστοιχα. Η αλλαγή στα επίπεδα του πλάσματος της αλισκιρένης κατά την παρουσία της κετοκοναζόλης ή βεραπαμίλης αναμένεται να είναι μέσα στα όρια τα οποία θα μπορούσαν να επιτευχθούν εάν διπλασιαζόταν η δόση της αλισκιρένης. Δόσεις αλισκιρένης μέχρι 600 mg ή διπλάσιες της υψηλότερης συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης έχει φανεί να είναι καλά ανεκτές σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι συγχορήγηση αλισκιρένης με κετοκοναζόλη ενισχύει την απορρόφηση της αλισκιρένης από το γαστρεντερικό σύστημα και μειώνει την χολική απέκκριση. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν η αλισκιρένη χορηγείται με κετοκοναζόλη, βεραπαμίλη ή με άλλους ήπιους αναστολείς της P-gp (κλαριθρομυκίνη, τελθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, αμιδοαρόνη).

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου στον ορό*

Η συγχορήγηση άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ΣΡΑΑ, των ΜΣΑΦ ή των παραγόντων που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου του ορού. Εάν η συγχορήγηση με έναν παράγοντα που επηρεάζει το επίπεδο καλίου στον ορό θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται προσοχή. Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παράγραφοι 4.3, 4.4 και 5.1).

- *Φουροσεμίδα και τορασεμίδα*

Η από του στόματος συγχορήγηση αλισκιρένης με φουροσεμίδα δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης όμως μείωσε την έκθεση στη φουροσεμίδα κατά 20-30% (δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φουροσεμίδα όταν χορηγηθεί ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια). Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις φουροσεμίδης (60 mg/ημερησίως) συγχορηγούμενες με αλισκιρένη (300 mg/ημερησίως) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η ουρική απέκκριση νατρίου και ο όγκος των ούρων μειώθηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 ωρών κατά 31% και 24% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη φουροσεμίδα σε μόνο θεραπεία. Το μέσο βάρος των ασθενών που λάβανε ταυτόχρονα φουροσεμίδα με 300 mg αλισκιρένη (84,6 kg) ήταν υψηλότερο από ότι το βάρος των ασθενών που έλαβαν μόνο φουροσεμίδα (83,4 kg). Παρατηρήθηκαν μικρότερες αλλαγές στη φαρμακοκινητική και στην αποτελεσματικότητα της φουροσεμίδης με αλισκιρένη 150 mg/ημερησίως.

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν υπέδειξαν ότι χρησιμοποιήθηκαν υψηλότερες δόσεις τορασεμίδης στην συγχορήγηση με αλισκιρένη. Η νεφρική απέκκριση της τορασεμίδης είναι γνωστό ότι μεσολαβείται από μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OATs). Η αλισκιρένη απεκκρίνεται ελάχιστα μέσω της νεφρικής οδού και μόνο το 0,6% της δόσης της αλισκιρένης ανακτάται στα ούρα μετά την από του στόματος χορήγηση (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεδομένου ότι η αλισκιρένη έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα υπόστρωμα των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1A2 (OATP1A2) (βλ. αλληλεπίδραση με τους αναστολείς των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)), υπάρχει δυνατότητα η αλισκιρένη να μειώνει την έκθεση της τορασεμίδης στο πλάσμα μέσω παρεμβολής στην διαδικασία απορρόφησης της.

Σε ασθενείς που έλαβαν από του στόματος θεραπεία με αλισκιρένη και φουροσεμίδα ή τορασεμίδα, συνιστάται συνεπώς η παρακολούθηση των επιδράσεων της φουροσεμίδης ή τορασεμίδης κατά την έναρξη και προσαρμογή της θεραπείας της φουροσεμίδης, τορασεμίδης ή της αλισκιρένης προς αποφυγή αλλαγών του όγκου του εξωκυττάριου υγρού και πιθανών περιπτώσεων υπερφόρτωσης όγκου (βλ. παράγραφο 4.4).

- *Βαρφαρίνη*

Δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης.

- *Τροφικές αλληλεπιδράσεις*

Γεύματα (με χαμηλό ή υψηλό περιεχόμενο λιπαρών) έχει φανεί ότι μειώνουν σημαντικά την απορρόφηση της αλισκιρένης (βλ. παράγραφο 4.2).

Όχι αλληλεπιδράσεις

- Ουσίες που έχουν διερευνηθεί σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες της αλισκιρένης περιλαμβάνουν ακενοκουμαρόλη, ατενολόλη, σελεκοξίμπη, πιογλιταζόνη, αλλοπουρινόλη, ισοσorbitide-5-μονονιτρική και υδροχλωροθειαζίδη. Δεν έχουν εντοπιστεί αλληλεπιδράσεις.
- Η συγχορήγηση αλισκιρένης με μετορμίνη (↓28%), αμλοδιπίνη (↑29%) ή σιμετιδίνη (↑19%) είχε ως αποτέλεσμα την μεταξύ 20% και 30% μεταβολή των C_{max} ή AUC της αλισκιρένης. Όταν χορηγήθηκε μαζί με ατορβαστατίνη, οι AUC και C_{max} σταθερής κατάστασης της αλισκιρένης αυξήθηκαν κατά 50%. Η συγχορήγηση της αλισκιρένης δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της μετορμίνης ή της αμλοδιπίνης. Ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης της αλισκιρένης ή των παραπάνω συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.
- Η βιοδιαθεσιμότητα της διγοξίνης και της βεραπαμίλης μπορεί να μειωθεί ελαφρά λόγω της αλισκιρένης.

Αλληλεπιδράσεις με CYP450

Η αλισκιρένη δεν αναστέλλει τα ισοένζυμα CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A). Η αλισκιρένη δεν επάγει το CYP3A4. Επομένως η αλισκιρένη δεν αναμένεται να επηρεάζει τη συστηματική έκθεση ουσιών, οι οποίες αναστέλλουν, επάγουν αυτά τα ένζυμα ή μεταβολίζονται από αυτά. Η αλισκιρένη μεταβολίζεται ελάχιστα από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις λόγω της αναστολής ή επαγωγής του ισοενζύμου CYP450. Ωστόσο, επιπρόσθετα οι αναστολές CYP3A4 επιδρούν συχνά στην P-gr. Συνεπώς μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση αλισκιρένης κατά τη συγχορήγηση με αναστολές CYP3A4 που επίσης αναστέλλουν την P-gr (βλ. άλλες αναφορές για την P-γλυκοπρωτεΐνη στην παράγραφο 4.5).

Υποστρώματα ή ασθενείς αναστολές της P-gr

Δεν έχουν παρατηρηθεί σχετικές αλληλεπιδράσεις με την ατενολόλη, διγοξίνη, αμλοδιπίνη ή την σιμετιδίνη. Όταν χορηγήθηκε αλισκιρένη (300 mg) με ατορβαστατίνη (80 mg), η AUC και η C_{max} σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν κατά 50%. Σε πειραματόζωα, έχει φανεί ότι η P-gr είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της βιοδιαθεσιμότητας της αλισκιρένης. Επομένως, επαγωγείς της P-gr (St. John's wort [βαλσαμόχορτο], ριφαμπικίνη) μπορούν να μειώσουν την βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης.

Αναστολές πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (PMOA)

Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι η αλισκιρένη μπορεί να είναι ένα υπόστρωμα των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων. Επομένως, υπάρχει το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων μεταξύ αναστολέων PMOA και αλισκιρένης, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα (βλ. αλληλεπίδραση με χυμό γκρέιπφρουτ).

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αμλοδιπίνης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση

- Αναστολές του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολές του CYP3A4 (αναστολές πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη. Η κλινική μετάφραση αυτών των φαρμακοκινητικών διαφοροποιήσεων ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς, μπορεί να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δοσολογίας.

- *Επαγωγείς του CYP3A4*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση των επαγωγέων του CYP3A4 στην αμλοδιπίνη. Η συγχορήγηση των επαγωγέων του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικόν το διάτρητον (βαλσαμόχορτο)] μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα. Η αμλοδιπίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με επαγωγείς του CYP3A4.

- *Χυμός γκρέιπφρουτ*

Δεν συνιστάται η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ καθώς μπορεί να αυξηθεί η βιοδιαθεσιμότητα σε ορισμένους ασθενείς, με αποτέλεσμα την αύξηση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

- *Δαντρολένιο (έγχυση)*

Μετά από χορήγηση βεραπαμίλης και δαντρολενίου ενδοφλεβίως σε ζώα, παρατηρήθηκε θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιογενής καταπληξία σχετιζόμενη με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται η αποφυγή συγχορήγησης αναστολέων διαύλων του ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήγη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

- Η δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης της αμλοδιπίνης ενισχύει τη δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.
- Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων των 10 mg αμλοδιπίνης με 80 mg σιμβαστατίνης οδήγησε σε αύξηση 77% της έκθεσης στη σιμβαστατίνη σε σύγκριση με τη σιμβαστατίνη μόνη της. Συνιστάται να περιοριστεί η δόση της σιμβαστατίνης σε 20 mg ημερησίως σε ασθενείς με αμλοδιπίνη.

Καμία αλληλεπίδραση

- Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η αμλοδιπίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης, της βαροφαρίνης ή της κυκλοσπορίνης.

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης

Όταν χορηγούνται παράλληλα, τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με θειαζιδικά διουρητικά:

Δε συνιστάται

- *Λίθιο*

Οι θειαζίδες μειώνουν τη νεφρική κάθαρση του λιθίου, επομένως, με την υδροχλωροθειαζίδα ενδέχεται να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας του λιθίου. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση λιθίου και υδροχλωροθειαζίδης. Εάν αυτός ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό κατά την συγχορήγηση.

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση

- *Οινόπνευμα, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά*

Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με ουσίες που επίσης μειώνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. μειώνοντας τη δραστηριότητα του συμπαθητικού κεντρικού νευρικού συστήματος ή την άμεση αγγειοδιαστολή) μπορεί να ενισχύσει την ορθοστατική υπόταση.

- *Αμανταδίνη*

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί η αμανταδίνη.

- *Αντιδιαβητικοί παράγοντες (π.χ. ινσουλίνη και λαμβανόμενοι από το στόμα αντιδιαβητικοί παράγοντες)*

Οι θειαζίδες μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος. (βλ. παράγραφο 4.4). Η μετφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης που επάγεται από τη λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που συνδέεται με την υδροχλωροθειαζίδη.

- *Αντιχολινεργικοί παράγοντες και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την κινητικότητα του στομάχου*

Η βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών θειαζιδικού τύπου μπορεί να αυξηθεί από αντιχολινεργικούς παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη), προφανώς λόγω της μείωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου. Αντίθετα, αναμένεται ότι οι προκινητικές ουσίες όπως η σισαπρίδη μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικού τύπου διουρητικών.

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας*

Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές των δόσεων των ουρικοζουρητικών φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης της προβενεσίδης ή της σουλφινολαζόνης. Η συγχρόνηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσει την επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes)*

Λόγω του κινδύνου υποκαλιαιμίας, η υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes), ιδίως αντιαρρυθμικά κλάσεως Ia και III και μερικά αντιψυχωσικά.

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το επίπεδο του νατρίου στον ορό*

Η υπονατρίαμική δράση των διουρητικών μπορεί να ενταθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων όπως τα αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιεπιληπτικά, κλπ. Ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη μακροχρόνια χορήγηση αυτών των φαρμάκων.

- *Β αναστολείς και διαζοξίδη*

Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με β-αποκλειστές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να ενισχύσουν την υπεργλυκαιμική επίδραση της διαζοξίδης.

- *Ρητίνες ανταλλαγής ιόντων*

Η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών, περιλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μειώνεται από τη χολεστυραμίνη ή την κολεστιπόλη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπο-θεραπευτικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών. Ωστόσο, η ρύθμιση της δοσολογίας της υδροχλωροθειαζίδης και της ρητίνης, έτσι ώστε η υδροχλωροθειαζίδη να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση των ρητινών, δυνάμει θα ελαχιστοποιήσει την αλληλεπίδραση.

- *Βιταμίνη D και άλατα ασβεστίου*

Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με βιταμίνη D ή άλατα ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου του ορού. Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερασβεστιαμία (π.χ. υπερπαραθυρεοειδισμός, κακοήθεια ή νόσους που διαμεσολαβούνται από την βιταμίνη D) με την αύξηση της σωληναριακής επαναπορρόφησης του ασβεστίου.

- *Μη εκπολωτικά χαλαρωτικά των σκελετικών μυών*

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενισχύουν τη δράση των μυοσκελετικών χαλαρωτικών όπως των παραγώγων του κουραρίου.

- *Κυτταροτοξικοί παράγοντες*

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μειώσουν την νεφρική αποβολή κυτταροτοξικών παραγόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές τους επιδράσεις.

- *Διγοξίνη ή άλλες γλυκοσίδες δακτυλίτιδας*

Η επαγόμενη από θειαζίδες υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία ευνοεί την εκδήλωση επαγόμενων από δακτυλίτιδα καρδιακών αρρυθμιών (βλ. παράγραφο 4.4).

- *Μεθυλντόπα*

Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας που παρουσιάστηκαν με την ταυτόχρονη χρήση υδροχλωροθειαζίδης και μεθυλντόπας.

- *Σκιαγραφικοί παράγοντες ιωδίου*

Σε περίπτωση επαγόμενης από διουρητικά αφυδάτωσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ειδικά με υψηλές δόσεις ιωδιούχων σκευασμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατωθούν εκ νέου πριν από τη χορήγηση.

- *Αμίνες που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη)*

Η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να μειώσει την ανταπόκριση στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες όπως η νοραδρεναλίνη. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης είναι αβέβαιη και δεν αρκεί για να αποκλειστεί η χρήση τους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που συνταγογραφούν Rasitrio πρέπει να συμβουλεύουν τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία σχετικά με τους ενδεχόμενους κινδύνους στη διάρκεια της κύησης. Πριν από μια προγραμματισμένη κύηση θα πρέπει να γίνεται αλλαγή σε κατάλληλη εναλλακτική αντιυπερτασική θεραπεία, δεδομένου ότι το Rasitrio δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της αλισκιρένης σε έγκυες γυναίκες. Η αλισκιρένη δεν είχε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3). Άλλες ουσίες, οι οποίες δρουν άμεσα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης έχουν συσχετιστεί με σοβαρές εμβρυϊκές δυσπλασίες και θάνατο του νεογνού. Όπως κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δρα άμεσα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η αλισκιρένη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης στην ανθρώπινη κύηση δεν έχει τεκμηριωθεί. Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους δεν έχουν δείξει τοξικότητα εξαιρουμένης της καθυστερημένης ημερομηνίας τοκετού και της παρατεταμένης διάρκειας του τοκετού σε δόσεις 50 φορές πάνω από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση στην εγκυμοσύνη συνιστάται μόνο αν δεν υπάρχει ασφαλέστερη εναλλακτική θεραπεία και όταν η ίδια η νόσος επισείει μεγαλύτερο κίνδυνο για τη μητέρα και το έμβρυο.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδα κατά την εγκυμοσύνη, ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Βασιζόμενοι στον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την εμβryo-πλακουντική άρδευση και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και νεογνικές επιδράσεις όπως ίκτερο, διαταραχές στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία, λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου του πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς την ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις, όπου καμία άλλη θεραπεία δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί.

Το Rasitrio δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Το Rasitrio αντενδείκνυται στη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου (βλ. παράγραφο 4.3).

Αν διαπιστωθεί κύηση στη διάρκεια της θεραπείας, το Rasitrio πρέπει να διακόπτεται το συντομότερο δυνατό.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αλισκιρένη και/ή η αμλοδιπίνη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Η αλισκιρένη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των αρουραίων.

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε υψηλές δόσεις προκαλούν έντονη διούρηση που μπορεί να αναστείλει την παραγωγή γάλακτος.

Η χρήση του Rasitrio δεν συνιστάται κατά το θηλασμό. Εάν το Rasitrio χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό, θα πρέπει να χορηγείται σε όσο το δυνατόν χαμηλότερη δοσολογία.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα με τη χρήση του Rasitrio.

Σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αναφέρθηκαν αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με τη δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών (βλ. παράγραφο 5.3). Η γονιμότητα των αρουραίων δεν επηρεάστηκε από δόσεις αλισκιρένης έως 250 mg/kg/ημέρα και υδροχλωροθειαζίδης 4 mg/kg/ημέρα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η λήψη του Rasitrio μπορεί ενίοτε να προκαλέσει ζάλη ή υπνηλία.

Η αμλοδιπίνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Αν οι ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη εμφανίσουν ζάλη, υπνηλία, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία, η ικανότητα αντίδρασης μπορεί να διαταραχθεί.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Συνδυασμός αλισκιρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης

Το προφίλ ασφάλειας του Rasitrio που παρουσιάζεται παρακάτω βασίζεται σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με το Rasitrio και στο γνωστό προφίλ ασφάλειας των μεμονωμένων συστατικών αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη. Οι πληροφορίες ασφάλειας για το Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω είναι περιορισμένες.

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το Rasitrio είναι η υπόταση και η ζάλη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του Rasitrio (αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη) και αναφέρονται στις αντίστοιχες παραγράφους για τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να συμβούν με το Rasitrio.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για την αλισκιρένη, την αμλοδιπίνη και την υδροχλωροθειαζίδη ταξινομούνται με βάση τη σειρά συχνότητας, με τις συχνότερες να εμφανίζονται πρώτα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πληροφορίες για το Rasitrio

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Ζάλη
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Υπόταση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Περιφερικό οίδημα

Το περιφερικό οίδημα είναι μια γνωστή, δόσοεξαρτώμενη ανεπιθύμητη ενέργεια της αμλοδιπίνης και έχει επίσης αναφερθεί με τη θεραπεία με αλισκιρένη από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Η επίπτωση του περιφερικού οιδήματος για το Rasitrio σε μια βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με δύο δραστικούς παράγοντες μελέτη ήταν 7,1%, έναντι 8,0% για τον διπλό συνδυασμό αλισκιρένη/αμλοδιπίνη, 4,9% για τον διπλό συνδυασμό αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη και 2,0% για τον διπλό συνδυασμό αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη.

Η επίπτωση οποιωνδήποτε ανεπιθύμητων ενεργειών που πιθανώς σχετίζονται με υπόταση σε μια βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη ήταν 4,9% με το Rasitrio έναντι έως 3,7% με τους διπλούς συνδυασμούς. Στους ασθενείς ≥ 65 ετών η επίπτωση ήταν 10,2% με το Rasitrio έναντι έως 5,4% με τους διπλούς συνδυασμούς.

Πρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να συμβούν με το Rasitrio, ακόμη και αν δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές.

Αλισκιρένη

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αναφυλακτική αντίδραση και αγγειοοίδημα, τα οποία έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και μπορεί να συμβούν σπάνια (λιγότερο από 1 περίπτωση ανά 1.000 ασθενείς). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η διάρροια.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι γνωστές ανεπιθύμητες αντιδράσεις της αλισκιρένης παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα χρησιμοποιώντας την ίδια συνθήκη που περιγράφεται παραπάνω για τον σταθερό συνδυασμό.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις, αντιδράσεις υπερευαισθησίας
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Ζάλη
Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών, περιφερικό οίδημα
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Μη γνωστές:	Ηπατικές διαταραχές*, ίκτερος, ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια**
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένων συνδρόμου Stevens Johnson, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση
Σπάνιες	Αγγειοοίδημα, ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές:	Αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Υπερκαλιαιμία
Όχι συχνές	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα
Σπάνιες	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος, κρεατινίνη αίματος αυξημένη

*Μεμονωμένες περιπτώσεις ηπατικής διαταραχής με κλινικά συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα σημαντικής ηπατικής δυσλειτουργίας.

**Συμπεριλαμβανομένης μιας περίπτωσης «αιφνίδιας ηπατικής ανεπάρκειας» κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, στην οποία δεν μπορεί να αποκλειστεί η αιτιώδης συσχέτιση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών:

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων και το αγγειοοίδημα έχουν εμφανιστεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, αγγειοοίδημα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη εμφανίστηκαν σπάνια με ποσοστά εμφάνισης συγκρίσιμα με θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή με τα φάρμακα σύγκρισης.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα). Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλων φαρμάκων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (AMEA ή ΑΥΑ).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αγγειοοιδήματος ή αντιδράσεις όμοιες του αγγειοοιδήματος όταν συγχρησιμοποιείται η αλισκιρένη με AMEA ή/και ΑΥΑ.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν επίσης αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση εμφάνισης σημείων που υποδηλώνουν αντίδραση υπερευαισθησίας/αγγειοοίδημα (ιδιαίτερα δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα άκρα, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα, ζάλη) οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχει παρατηρηθεί αρθραλγία. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτό συνέβη ως συνέπεια της αντίδρασης υπερευαισθησίας.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου, νεφρική δυσλειτουργία και περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρακλινικές εξετάσεις: Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, διαταραχές σε συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους που είχαν κλινική σημασία σπάνια συσχετίστηκαν με την χορήγηση της αλισκιρένης. Σε κλινικές μελέτες με υπερτασικούς ασθενείς, η αλισκιρένη δεν παρουσίασε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην ολική χοληστερόλη, την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλη (HDL-C), τα τριγλυκερίδια νηστείας, τη γλυκόζη νηστείας ή το ουρικό οξύ.

Αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης: Παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη (μέση μείωση περίπου 0,05 mmol/l και 0,16 του ποσοτικού όγκου, αντίστοιχα). Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω αναιμίας. Αυτές οι επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο ΣΡΑΑ, όπως οι AMEA και οι ΑΥΑ.

Κάλιο ορού: Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις του καλίου ορού με την αλισκιρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο ΣΡΑΑ ή με ΜΣΑΦ. Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχορήγηση. Η ταυτόχρονη χρήση της αλισκιρένης με ΑΥΑ ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3, 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός: Με βάση τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας από μια φαρμακοκινητική μελέτη με αλισκιρένη σε 39 παιδιά με υπέρταση ηλικίας 6-17 ετών, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένεται να είναι παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται σε υπερτασικούς ενήλικες. Όσον αφορά στους άλλους αναστολείς ΣΡΑΑ, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια στα παιδιά που έλαβαν θεραπεία με αλισκιρένη είναι ο πονοκέφαλος.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Αλλεργικές αντιδράσεις
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ σπάνιες	Υπεργλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αϋπνία, μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους), κατάθλιψη
Σπάνιες	Σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Υπνηλία, κεφαλαλγία (ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας)
Όχι συχνές	Τρόμος, δυσγευσία, συγκοπή, υπαισθησία, παραισθησία
Πολύ σπάνιες	Υπερτονία, περιφερική νευροπάθεια
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Αίσθημα παλμών
Πολύ σπάνιες	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κολπικής μαρμαρυγής)
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Έξαψη
Πολύ σπάνιες	Αγγειίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, των θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Δύσπνοια, ρινίτιδα
Πολύ σπάνιες	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Κοιλιακό άλγος, ναυτία
Όχι συχνές	Έμετος, δυσπεψία, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης διάρροιας και δυσκοιλιότητας), ξηροστομία
Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία των ούλων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ σπάνιες	Ηπατίτιδα, ίκτερος, αύξηση ηπατικών ενζύμων (ομοιάζουσα κυρίως με χολόσταση)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, υπερίδρωση, κνησμός, εξάνθημα
Πολύ σπάνιες	Αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Οίδημα των αστραγάλων
Όχι συχνές	Αρθραλγία, μυαλγία, μυϊκές κράμπες, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	Διαταραχή ούρησης, νυκτουρία, συχνουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	Ανικανότητα, γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Οίδημα, κόπωση
Όχι συχνές	Θωρακικό άλγος, εξασθένηση, άλγος, αίσθημα κακουχίας
Παρακλινικές εξετάσεις	
Όχι συχνές	Αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις έχει αναφερθεί εξωπυραμидικό σύνδρομο.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη χορηγείται εκτεταμένα εδώ και πολλά χρόνια, συχνά σε υψηλότερες δόσεις από αυτές που περιέχονται στο Rasitrio. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Σπάνιες	Θρομβοπενία, μερικές φορές με πορφύρα
Πολύ σπάνιες	Ακοκκιοκυτταραιμία, καταστολή του μυελού των οστών, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία
Μη γνωστές	Απλαστική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Υποκαλιαιμία
Συχνές	Υπερουριχαιμία, υπομαγνησιαιμία, υπονατρία
Σπάνιες	Υπερασβεστιαίμια, υπεργλυκαιμία, επιδείνωση της διαβητικής μεταβολικής κατάστασης
Πολύ σπάνιες	Υποχλωριαϊκή αλκάλωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Σπάνιες	Κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Σπάνιες	Ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	
Σπάνιες	Μείωση οπτικής οξύτητας
Μη γνωστές	Γlauκώμα κλειστής-γωνίας
Καρδιακές διαταραχές	
Σπάνιες	Καρδιακές αρρυθμίες
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Ορθοστατική υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ σπάνιες	Αναπνευστική δυσχέρεια (συμπεριλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Μειωμένη όρεξη, ήπια ναυτία και έμετος
Σπάνιες	Κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, διάρροια
Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Σπάνιες	Ενδοηπατική χολόσταση, ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Κνίδωση και άλλες μορφές εξανθήματος
Σπάνιες	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας
Πολύ σπάνιες	Δερματικές αντιδράσεις που μοιάζουν με δερματικό ερυθρηματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθρηματώδους λύκου, νεκρωτική αγγειίτιδα και τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Μη γνωστές	Πολύμορφο ερύθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Μη γνωστές Μυϊκός σπασμός

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές Νεφρική δυσλειτουργία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές Ανικανότητα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Μη γνωστές Εξασθένηση, πυρεξία

Παρακλινικές εξετάσεις

Πολύ συχνές Αύξηση στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων

Σπάνιες Γλυκοζουρία

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η πιο πιθανή εκδήλωση της υπερδοσολογίας για το Rasitrio θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση του συνδυασμού της αλισκιρένης, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης.

Με την αλισκιρένη, η πιο πιθανή εκδήλωση της υπερδοσολογίας θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης.

Με την αμλοδιπίνη, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η σημαντική υπερδοσολογία θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανώς αντανακλαστική ταχυκαρδία. Με την αμλοδιπίνη έχει επίσης αναφερθεί σημαντική και δυνητικώς παρατεταμένη συστηματική υπόταση που μπορεί να περιλαμβάνει έως και καταπληξία με θανατηφόρο κατάληξη.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατριαιμία) και αφυδάτωση ως αποτέλεσμα της υπερβολικής διούρησης. Τα συχνότερα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκούς σπασμούς και/ή να εντείνει καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με την παράλληλη χρήση γλυκοσιδών δακτυλίτιδας ή ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Θεραπεία

Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση με το Rasitrio, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική θεραπεία.

Η κλινικά σημαντική υπόταση λόγω υπερδοσολογίας από την αμλοδιπίνη καθιστά αναγκαία την ενεργή καρδιαγγειακή υποστήριξη συμπεριλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των άκρων και προσοχής στον κυκλοφορούντα όγκο υγρών και της αποβολής των ούρων.

Ένα αγγειοσυσπαστικό μπορεί να βοηθήσει στην αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, με την προϋπόθεση ότι δεν αντενδείκνυται η χρήση του. Το ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να αποβεί επωφελές στην προσπάθεια αναστροφής των επιδράσεων αποκλεισμού από διαύλους ασβεστίου.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η πλύση στομάχου μπορεί να βοηθήσει. Σε υγιείς εθελοντές η χρήση άνθρακα έως και 2 ώρες μετά από τη χορήγηση 10 mg αμλοδιπίνης έχει δείξει ότι μειώνει τον ρυθμό απορρόφησης της αμλοδιπίνης.

Εφόσον η αμλοδιπίνη συνδέεται σε υψηλό βαθμό με πρωτεΐνες, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανό να ωφελήσει.

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση, η κάθαρση μέσω αιμοδιύλισης της αλίσκικρένης ήταν χαμηλή (<2% της κάθαρσης μετά από του στόματος λήψη). Συνεπώς, η αιμοδιύλιση δεν είναι ο κατάλληλος τρόπος για την αντιμετώπιση της υπερβολικής έκθεσης με αλίσκικρένη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστολείς ρενίνης; κωδικός ATC C09XA54

Το Rasitrio συνδυάζει τρεις αντιυπερτασικές δραστικές ουσίες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: η αλίσκικρένη ανήκει στην κατηγορία των άμεσων αναστολέων της ρενίνης, η αμλοδιπίνη στην κατηγορία των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και η υδροχλωροθειαζίδη στην κατηγορία των διουρητικών θειαζίδης. Σε συνδυασμό, οι τεκμηριωμένες δράσεις της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, της μεσολαβούμενης από διαύλους ασβεστίου αγγειοδιαστολής και της απέκκρισης χλωριούχου νατρίου οδηγούν σε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι οι αντίστοιχοι διπλοί συνδυασμοί.

Συνδυασμός αλίσκικρένη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση Rasitrio παρείχε κλινικά σημαντικές μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση που διατηρήθηκαν σε ολόκληρο το 24-ωρο διάστημα μεταξύ των δόσεων. Οι μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης για το Rasitrio έναντι κάθε διπλού συνδυασμού παρατηρήθηκαν σε κάθε ώρα, συμπεριλαμβανομένων των πολύ πρωινών ωρών της 24ωρης περιπατητικής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης.

Το Rasitrio μελετήθηκε σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη σε 1.181 ασθενείς, εκ των οποίων 773 ταξινομήθηκαν ως μέτρια υπερτασικοί (msSBP 160-180 mmHg) και 408 ως σοβαρά υπερτασικοί (msSBP >180 mmHg) στην έναρξη. Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών ήταν παχύσαρκοι (49%) και πάνω από 14% του συνολικού πληθυσμού είχε διαβήτη. Στη διάρκεια των πρώτων 4 εβδομάδων διπλά τυφλής θεραπείας, οι ασθενείς έλαβαν τριπλό συνδυασμό αλίσκικρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) ή διπλούς συνδυασμούς αλίσκικρένης/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), αλίσκικρένης/αμλοδιπίνης 150/5 mg (N=282) και αμλοδιπίνης/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αναγκαστική τιτλοποίηση προς υψηλότερες δόσεις μετά από 4 εβδομάδες, για επιπλέον 4 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με αλίσκικρένη/αμλοδιπίνη/HCTZ 300/10/25 mg, αλίσκικρένη/HCTZ 300/25 mg, αλίσκικρένη/αμλοδιπίνη 300/10 mg και αμλοδιπίνη/HCTZ 10/25 mg.

Σε αυτήν τη μελέτη, το Rasitrio σε δόση 300/10/25 mg παρείχε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική), σε σχέση με την έναρξη, κατά 37,9/20,6 mmHg, έναντι 31,4/18,0 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζιδης (300/25 mg) και 30,8/17,0 mmHg με τον συνδυασμό αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης (10/25 mg), σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση. Σε ασθενείς με σοβαρή υπέρταση (SBP $\geq$ 180 mmHg), η μείωση της αρτηριακής πίεσης από την έναρξη για το Rasitrio και τους διπλούς συνδυασμούς αντίστοιχα ήταν 49,5/22,5 mmHg, έναντι 38,1/17,6 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζιδης (300/25 mg) και 39,9/17,8 mmHg με τον συνδυασμό αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης (10/25 mg). Σε έναν υποπληθυσμό 588 ασθενών, στους οποίους ασθενείς >65 ετών αντιπροσωπεύοντουσαν σπάνια και σε αυτούς ασθενείς >75 ετών αντιπροσωπεύοντουσαν ακόμα πιο σπάνια, ο συνδυασμός αλισκιρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης (300/10/25 mg) παρείχε μία μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική), σε σχέση με την έναρξη, κατά 39,7/21,1 mmHg, έναντι 31,3/18,74 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζιδης (300/25 mg) και 29,2/16,4 mmHg με τον συνδυασμό αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης (10/25 mg) (ο υποπληθυσμός αποτελείται από ασθενείς χωρίς παρεκκλίνουσες αναγνώσεις, που καθορίζονται ως διαφορά μεταξύ αναγνώσεων συστολικής αρτηριακής πίεσης $\geq$ 10 mmHg στην έναρξη ή στο καταληκτικό σημείο). Η δράση του Rasitrio παρατηρήθηκε ήδη μία εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας. Η δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τον δείκτη μάζας σώματος και σχετιζόμενες με αυξημένο σωματικό βάρος διαταραχές (μεταβολικό σύνδρομο και διαβήτης).

Το Rasitrio συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος (PRA) (-34%), σε σχέση με την έναρξη, ενώ ο διπλός συνδυασμός αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης αύξησε την PRA (+170%). Οι κλινικές συνέπειες των διαφορών στη δράση επί της PRA δεν είναι γνωστές προς το παρόν.

Σε μια ανοιχτή μελέτη ασφάλειας 28 έως 54 εβδομάδων, μετρήθηκε η αποτελεσματικότητα ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο και το Rasitrio σε δόση 300/10/25 mg παρείχε μειώσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική) κατά 37,3/21,8 mmHg στη διάρκεια 28 έως 54 εβδομάδων θεραπείας. Η αποτελεσματικότητα του Rasitrio διατηρήθηκε επί ένα έτος θεραπείας, χωρίς ενδείξεις απώλειας της δράσης.

Σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη 36 εβδομάδων σε ηλικιωμένους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελεγχόταν με αλισκιρένη/HCTZ 300/25 mg (SBP $\geq$ 140 mmHg), κλινικά σημαντική περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκε στο καταληκτικό σημείο των 36 εβδομάδων για τους ασθενείς που έλαβαν Rasitrio σε δόση 300/10/25 mg (από μειώσεις των msSBP/msDBP 15,0/8,6 mmHg την εβδομάδα 22 σε μειώσεις 30,8/14,1 mmHg στο καταληκτικό σημείο των 36 εβδομάδων).

Το Rasitrio έχει χορηγηθεί σε περισσότερους από 1.155 ασθενείς σε ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων 182 ασθενών που έλαβαν θεραπεία επί ένα έτος ή περισσότερο. Η θεραπεία με Rasitrio ήταν καλά ανεκτή σε δόσεις έως 300 mg/10 mg/25 mg με συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών παρόμοια με αυτήν των αντίστοιχων διπλών συνδυασμών, με εξαίρεση τη συμπτωματική υπόταση. Η επίπτωση οποιωνδήποτε ανεπιθύμητων ενεργειών πιθανώς σχετιζόμενων με υπόταση σε μια βραχυχρόνια ελεγχόμενη μελέτη ήταν 4,9% με το Rasitrio έναντι έως 3,7% με τους διπλούς συνδυασμούς. Σε ασθενείς $\geq$ 65 ετών η επίπτωση ήταν 10,2% με το Rasitrio έναντι έως 5,4% με τους διπλούς συνδυασμούς.

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν έδειξε να συσχετίζεται με το φύλο, την ηλικία (με εξαίρεση τη συμπτωματική υπόταση), τον δείκτη μάζας σώματος, τη φυλή ή την εθνικότητα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά ήπιες και παροδικές. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας >75 ετών ή για ασθενείς με μείζονες καρδιαγγειακές συννοσηρότητες. Διακοπή της θεραπείας λόγω κλινικής ανεπιθύμητης ενέργειας σημειώθηκε στο 3,6% των ασθενών που λάμβαναν Rasitrio έναντι 2,4% με τον συνδυασμό αλισκιρένη/αμλοδιπίνη, 0,7% με τον συνδυασμό αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη και 2,7% με τον συνδυασμό αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη.

Αλισκιρένη

Η αλισκιρένη είναι ένας από του στόματος δραστικός, μη πεπτιδικός, ισχυρός και άμεσος εκλεκτικός αναστολέας της ανθρώπινης ρενίνης.

Με την αναστολή του ενζύμου της ρενίνης, η αλισκιρένη αναστέλλει το ΣΡΑΑ στο σημείο της ενεργοποίησης, εμποδίζοντας τη μετατροπή του αγγειοτασινογόνου σε αγγειοτενσίνη I και μειώνοντας τα επίπεδα αγγειοτενσίνης I και αγγειοτενσίνης II. Ενώ άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το ΣΡΑΑ (ΑΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, (ΑΥΑ)) προκαλούν αντισταθμιστική αύξηση στη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος (PRA), η θεραπεία με αλισκιρένη μειώνει την PRA σε υπερτασικούς ασθενείς κατά περίπου 50% με 80%. Παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν όταν η αλισκιρένη συνδυάστηκε με άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα. Προς το παρόν δεν είναι γνωστές οι κλινικές επιπτώσεις από τις διαφορές στην επίδραση στην PRA.

Υπέρταση

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση της αλισκιρένης σε δόσεις των 150 mg και 300 mg παρείχε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση που διατηρήθηκαν σε ολόκληρο το 24-ωρο διάστημα μεταξύ των δόσεων (διατηρώντας το όφελος νωρίς το πρωί), με μέσο όρο του λόγου μεταξύ των μεγίστων και ελαχίστων συγκεντρώσεων για τη διαστολική ανταπόκριση έως και 98% για τη δόση των 300 mg. Το 85% έως 90% της μέγιστης αντιυπερτασικής δράσης παρατηρήθηκε μετά από 2 εβδομάδες. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε κατά τη μακροχρόνια θεραπεία και ήταν ανεξάρτητο της ηλικίας, του φύλου, του δείκτη μάζας σώματος και της εθνικότητας. Η αλισκιρένη έχει μελετηθεί σε 1.864 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, καθώς και σε 426 ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Οι μελέτες μονοθεραπείας με αλισκιρένη έχουν δείξει αντιυπερτασικό αποτέλεσμα συγκρίσιμο με εκείνο άλλων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων συμπεριλαμβανομένων των ΑΜΕΑ και ΑΥΑ. Σε σύγκριση με ένα διουρητικό (υδροχλωροθειαζίδη - HCTZ), η αλισκιρένη 300 mg μείωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 17,0/12,3 mmHg, σε σύγκριση με το 14,4/10,5 mmHg της HCTZ 25 mg μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας.

Μελέτες συνδυαστικής θεραπείας είναι διαθέσιμες για την αλισκιρένη όταν προστίθεται στο διουρητικό υδροχλωροθειαζίδη, στον αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου αμλοδιπίνη και στον β-αποκλειστή ατενολόλη. Αυτοί οι συνδυασμοί ήταν καλά ανεκτοί. Η αλισκιρένη εισάγει ένα αθροιστικό αποτέλεσμα μείωσης της αρτηριακής πίεσης όταν προστίθεται στην υδροχλωροθειαζίδη.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της θεραπείας βασισμένης στην αλισκιρένη συγκρίθηκε με τη θεραπεία βασισμένη στη ραμιπρίλη σε 901 ενήλικες ασθενείς (≥ 65 ετών) με ιδιοπαθή συστολική υπέρταση σε μια μελέτη μη-κατωτερότητας 9-μηνών. Η αλισκιρένη 150 mg ή 300 mg ημερησίως ή η ραμιπρίλη 5 mg ή 10 mg ημερησίως χορηγήθηκαν για 36 εβδομάδες με προαιρετική προσθήκη στη θεραπεία υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg ή 25 mg) την 12η εβδομάδα και αμλοδιπίνης (5 mg ή 10 mg) την 22η εβδομάδα. Κατά την περίοδο 12 εβδομάδων, η μονοθεραπεία με αλισκιρένη μείωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 14,0/5,1 mmHg, σε σύγκριση με αντίστοιχη μείωση με ραμιπρίλη 11,6/3,6 mmHg, το οποίο συμφωνεί με το ότι η αλισκιρένη είναι μη κατώτερη της ραμιπρίλης στις επιλεγμένες δόσεις και οι διαφορές στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν στατιστικά σημαντικές. Η ανοχή ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας, ωστόσο ο βήχας αναφέρθηκε πιο συχνά στην αγωγή με ραμιπρίλη από ότι με αλισκιρένη (14,2% έναντι 4,4%), ενώ η διάρροια ήταν πιο συχνή στην αγωγή με αλισκιρένη από ότι με ραμιπρίλη (6,6% έναντι 5,0%).

Σε μια μελέτη 8-εβδομάδων σε 754 ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερους και ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερους (30%) η αλισκιρένη σε δόσεις των 75 mg, 150 mg και 300 mg παρείχε στατιστικά σημαντική υψηλότερη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μαζί συστολικής και διαστολικής) όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης με τα 300 mg αλισκιρένης σε σύγκριση με τα 150 mg αλισκιρένης. Και οι τρεις δόσεις ήταν καλά ανεκτές στους ηλικιωμένους και υπερήλικες ασθενείς.

Δεν έχουν υπάρξει ενδείξεις υπότασης της πρώτης δόσης και επίδραση στην καρδιακή συχνότητα σε ασθενείς υπό αγωγή σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Υπερβολική υπόταση δεν παρατηρήθηκε συχνά (0,1%) σε ασθενείς με ανεπίπλεκτο υπέρταση, στους οποίους χορηγήθηκε μόνο αλισκιρένη. Η υπόταση ήταν επίσης μη συχνή (<1%) κατά τη συνδυαστική θεραπεία με άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα. Με την παύση της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επέστρεψε σταδιακά στα αρχικά επίπεδα σε μία περίοδο αρκετών εβδομάδων, με καμία ένδειξη φαινομένου αναπήδησης (rebound effect) για την αρτηριακή πίεση ή την PRA.

Σε μια μελέτη 36 εβδομάδων με 820 ασθενείς με ισχαιμική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, δεν διαπιστώθηκαν αλλαγές στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση με την αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα της βασικής θεραπείας, όπως αυτές αξιολογούνται με τον τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας.

Τα συνδυασμένα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, υποτροπιάζουσας καρδιακής προσβολής, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και ανάνηψης σε αιφνίδιο θάνατο ήταν παρόμοια στην ομάδα της αλισκιρένης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, σε ασθενείς που λάμβαναν αλισκιρένη υπήρχε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό υπερκαλιαιμίας, υπότασης και νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η αλισκιρένη αξιολογήθηκε ως προς το καρδιαγγειακό ή/και νεφρικό όφελος σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 8.606 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο (επιβεβαιωμένη από την πρωτεϊνουρία ή/και $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) με ή χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Στους περισσότερους ασθενείς η αρτηριακή πίεση ήταν καλά ελεγχόμενη κατά την έναρξη. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός των καρδιαγγειακών και νεφρικών επιπλοκών.

Σε αυτή τη μελέτη, η αλισκιρένη 300 mg συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο όταν προστέθηκε στην καθιερωμένη θεραπεία η οποία περιελάμβανε είτε έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, είτε έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα επειδή οι συμμετέχοντες ήταν απίθανο να ωφεληθούν από την αλισκιρένη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αναλογία κινδύνου για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της τάξεως του 1,11 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1,00, 1,23, δίπλευρος έλεγχος $p=0,05$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (37,9% έναντι 30,2%). Συγκεκριμένα υπήρξε μια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της νεφρικής δυσλειτουργίας (14,0% έναντι 12,1%), υπερκαλιαιμίας (38,9% έναντι 28,8%), συμβαμάτων σχετιζόμενων με υπόταση (19,7% έναντι 16,2%) και επιβεβαιωμένου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (3,4% έναντι 2,6%) στα καταληκτικά σημεία. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Οι επιδράσεις της αλισκιρένης στη θνησιμότητα και στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα παραμένουν άγνωστες.

Επί του παρόντος δεν διατίθενται μακροχρόνια δεδομένα αποτελεσματικότητας για την αλισκιρένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Δεν αναφέρθηκε καμιά επίδραση στο διάστημα QT σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό και δραστικό φάρμακο μελέτη, χρησιμοποιώντας καθιερωμένη και Holter ηλεκτροκαρδιογραφία.

Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη, που είναι ένα από τα συστατικά του Rasipio, αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και στον αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται στη χάλασή των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, που προκαλεί μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και της αρτηριακής πίεσης. Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται σε σημεία σύνδεσης τόσο των διυδροπυριδινών όσο και ουσιών που δεν ανήκουν στην ομάδα των διυδροπυριδινών.

Οι συσταλτικές διαδικασίες του καρδιακού και αγγειακού λείου μυός εξαρτώνται από την είσοδο των εξωκυττάριων ιόντων ασβεστίου σε αυτά τα κύτταρα διαμέσου συγκεκριμένων διαύλων ιόντων.

Μετά από χορήγηση θεραπευτικών δόσεων σε υπερτασικούς ασθενείς, η αμλοδιπίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή, οδηγώντας σε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και σε όρθια θέση. Αυτές οι μειώσεις της αρτηριακής πίεσης δεν συνοδεύονται από σημαντική μεταβολή της καρδιακής συχνότητας ή των επιπέδων κατεχολαμινών στο πλάσμα με χρόνια χορήγηση.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα συσχετίζονται με το αποτέλεσμα και σε νέους και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι θεραπευτικές δόσεις της αμλοδιπίνης οδήγησαν σε μείωση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων και σε αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της δραστικής νεφρικής ροής πλάσματος, χωρίς μεταβολή του κλάσματος διήθησης ή πρωτεϊνουρία.

Όπως και με άλλους αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, οι αιμοδυναμικές μετρήσεις της καρδιακής λειτουργίας σε ηρεμία και κατά τη διάρκεια άσκησης (ή βηματοδότησης) σε ασθενείς με φυσιολογική κοιλιακή λειτουργία που λαμβάνουν αμλοδιπίνη έχουν δείξει γενικά μικρή αύξηση του καρδιακού δείκτη, χωρίς σημαντική επίδραση στο λόγο dP/dt ή στην τελοδιαστολική πίεση ή τον τελοδιαστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας. Σε αιμοδυναμικές μελέτες, η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετιστεί με αρνητική ινότροπο δράση όταν χορηγήθηκε στο εύρος θεραπευτικών δόσεων σε υγιή ζώα και ανθρώπους, ακόμα και όταν συγχωρηγήθηκε με βήτα αποκλειστές σε ανθρώπους.

Η αμλοδιπίνη δεν μεταβάλλει τη λειτουργία του φλεβοκόμβου ή την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα σε υγιή ζώα ή ανθρώπους. Σε κλινικές μελέτες όπου η αμλοδιπίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βήτα αποκλειστές σε ασθενείς είτε με υπέρταση είτε με στηθάγχη, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις σε ηλεκτροκαρδιογραφικές παραμέτρους.

Η αμλοδιπίνη έχει επιδείξει επωφελείς κλινικές δράσεις σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, αγγειοσπαστική στηθάγχη και αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο.

Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Οι αποκλειστές των διαύλων του ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη θνησιμότητα.

Χρήση σε ασθενείς με υπέρταση

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας, που ονομάζεται Μελέτη Αντιυπερτασικής και Αντλιπιδαιμικής Θεραπείας για την Πρόληψη του Καρδιακού Επεισοδίου (ALLHAT), πραγματοποιήθηκε για να συγκρίνει νεότερες θεραπείες: αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (AMEA) ως θεραπείες πρώτης γραμμής έναντι του διουρητικού θειαζίδης, χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ημέρα στην ήπια έως μέτρια υπέρταση.

Συνολικά 33.357 υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω τυχαιοποιήθηκαν και παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 4,9 ετών. Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου, συμπεριλαμβανομένου του προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (>6 μήνες πριν την ένταξη) ή άλλης τεκμηριωμένης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (συνολικά 51,5%), διαβήτη τύπου 2 (36,1%), υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης - χοληστερόλη <35 mg/dl ή <0,906 mmol/l (11,6%), διάγνωση υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος ή ηχοκαρδιογραφήματος (20,9%), τρέχον κάπνισμα (21,9%).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν σύνθετο και περιελάμβανε θανατηφόρα στεφανιαία νόσο ή μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο κύριο καταληκτικό σημείο μεταξύ της βασισμένης σε αμλοδιπίνη θεραπείας και της βασισμένης σε χλωροθαλιδόνη θεραπείας: σχετικός κίνδυνος (RR) 0,98, 95% CI (0,90-1,07), $p=0,65$. Από τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας (συνιστώσα ενός σύνθετου συνδυασμένου καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της αμλοδιπίνης, σε σύγκριση με την ομάδα της χλωροθαλιδόνης (10,2% έναντι 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52], $p<0,001$). Ωστόσο, υπήρχε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα όλων των αιτιών μεταξύ της βασισμένης σε αμλοδιπίνη θεραπείας και της βασισμένης σε χλωροθαλιδόνη θεραπείας RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02], $p=0,20$.

Υδροχλωροθειαζίδη

Το σημείο δράσης των θειαζιδικών διουρητικών βρίσκεται κυρίως στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια του νεφρού. Έχει φανεί ότι υπάρχει ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας στο νεφρικό φλοιό ως κύριο σημείο δέσμευσης για τη δράση των θειαζιδικών διουρητικών και την αναστολή της μεταφοράς του NaCl στο άπω σωληνάριο. Ο τρόπος δράσης των θειαζιδίων είναι η αναστολή του συμμεταφορέα Na⁺Cl⁻ με τον ανταγωνισμό για το σημείο του Cl⁻, επηρεάζοντας, ως εκ τούτου, τους μηχανισμούς επαναρρόφησης ηλεκτρολυτών: άμεσα με την αύξηση της αποβολής νατρίου και χλωρίου σε ένα κατά προσέγγιση ισοδύναμο βαθμό και έμμεσα με αυτή τη διουρητική δράση που μειώνει τον όγκο του πλάσματος με επακόλουθες αυξήσεις της δραστηριότητας της ρενίνης στο πλάσμα, της έκκρισης αλδοστερόνης και της απώλειας καλίου στα ούρα και μια μείωση του καλίου ορού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rasitrio σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ιδιοπαθή υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Συνδυασμός αλισκιρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης

Μετά από χορήγηση από του στόματος ενός δισκίου σταθερού συνδυασμού αλισκιρένης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις επιτεύχθηκαν για την αλισκιρένη μέσα σε 1-2 ώρες, για την αμλοδιπίνη μέσα σε 8 ώρες και για την υδροχλωροθειαζίδα μέσα σε 2-3 ώρες. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης της αλισκιρένης, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης μετά από χορήγηση ενός δισκίου σταθερού συνδυασμού είναι παρόμοια με αυτά όταν χορηγούνται οι αντίστοιχες δόσεις ξεχωριστά ως μονοθεραπείες.

Τα αποτελέσματα από μια μελέτη επίδρασης της τροφής στην οποία χρησιμοποιήθηκε πρότυπο γεύμα με υψηλό περιεχόμενο σε λιπαρά με το δισκίο σταθερού συνδυασμού 300/10/25 mg έδειξαν ότι η τροφή μείωσε τον ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης της αλισκιρένης σε παρόμοιο βαθμό με το δισκίο σταθερού συνδυασμού όπως και με τη μονοθεραπεία με αλισκιρένη. Η τροφή δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης ή της υδροχλωροθειαζίδης στο δισκίο σταθερού συνδυασμού.

Αλισκιρένη

Απορρόφηση

Μετά την απορρόφηση από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αλισκιρένης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 1-3 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης είναι περίπου 2-3%. Γεύματα με υψηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν τη C_{max} κατά 85% και την AUC κατά 70%. Σε σταθερή κατάσταση συγκεντρώσεων, τα γεύματα με χαμηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν την C_{max} κατά 76% και την AUC_{0-tau} κατά 67% σε υγιείς ενήλικες. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 5-7 ημέρες με χορήγηση άπαξ ημερησίως και τα επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 2 φορές μεγαλύτερα απ' ό,τι με την αρχική δόση.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 135 λίτρα, υποδεικνύοντας ότι η αλισκιρένη κατανέμεται εκτεταμένα στον εξωαγγειακό χώρο. Η δέσμευση της αλισκιρένης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μέτρια (47-51%) και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 40 ώρες (εύρος 34-41 ώρες). Η αλισκιρένη απεκκρίνεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία στα κόπρανα (78%). Περίπου 1,4% της συνολικής δόσης από το στόμα μεταβολίζεται. Το ένζυμο το οποίο ευθύνεται για το μεταβολισμό αυτό είναι το CYP3A4. Περίπου 0,6% της δόσης εντοπίζεται στα ούρα μετά τη χορήγηση από το στόμα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η μέση κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 9 l/h.

Γραμμικότητα

Η έκθεση στην αλισκιρένη αυξήθηκε αναλογικά περισσότερο από ό,τι η αύξηση της δόσης. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης στο εύρος 75 με 600 mg, μια αύξηση κατά 2-φορές στη δόση έχει ως αποτέλεσμα αύξηση κατά ~2,3 και 2,6 φορές στην AUC και την C_{max} , αντίστοιχα. Σε σταθερή κατάσταση, η μη-γραμμικότητα μπορεί να είναι πιο έντονη. Δεν έχουν αναγνωριστεί μηχανισμοί υπεύθυνοι για την απόκλιση από τη γραμμικότητα. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι ο κορεσμός των μεταφορέων στο σημείο της απορρόφησης ή στην οδό της ηπατοχολικής κάθαρσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη με αλισκιρένη σε 39 παιδιατρικούς ασθενείς με υπέρταση (ηλικίας 6-17 ετών) σε χορηγούμενες ημερήσιες δόσεις των 2 mg/kg ή 6 mg/kg αλισκιρένης χορηγούμενης ως κοκκία (3,125 mg/δισκίο), οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων. Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν δείχνουν ότι η ηλικία, το σωματικό βάρος ή το φύλο έχει οποιαδήποτε σημαντική επίδραση στην συστηματική έκθεση στην αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.2).

Αμλοδιπίνη

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων μονοθεραπείας αμλοδιπίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αμλοδιπίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 6-12 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 64% και 80%. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την λήψη τροφής.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* με την αμλοδιπίνη έδειξαν ότι το 97,5% περίπου του κυκλοφορούντος φαρμάκου δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται σε εκτεταμένο βαθμό (περίπου το 90%) στο ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες, ενώ το 10% της αρχικής αμλοδιπίνης και το 60% των μεταβολιτών της απεκκρίνονται στα ούρα.

Η απομάκρυνση της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελική ημιζωή για την απομάκρυνση 30 έως 50 ώρες. Τα επίπεδα σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από συνεχή χορήγηση για 7-8 ημέρες.

Γραμμικότητα

Η αμλοδιπίνη παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική όταν χορηγείται στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος μεταξύ 5 mg και 10 mg.

Υδροχλωροθειαζίδη

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης έπεται από μία δόση από το στόμα, είναι ταχεία (T_{max} περίπου 2 ώρες).

Η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης, εάν υπάρχει, έχει ελάχιστη κλινική σημασία. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης είναι 70% μετά από χορήγηση από το στόμα.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 4-8 l/kg. Η κυκλοφορούσα υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του ορού (40-70%), κυρίως τη λευκωματίνη ορού. Η υδροχλωροθειαζίδη συσσωρεύεται ακόμη στα ερυθροκύτταρα σε επίπεδα περίπου τριπλάσια από εκείνα στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία. Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται από το πλάσμα με χρόνο ημίσειας ζωής κατά μέσο όρο 6 έως 15 ώρες κατά την τελική φάση της αποβολής. Δεν υπάρχει καμία αλλαγή στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης με την επαναληπτική δοσολογία και η συσσώρευση είναι ελάχιστη όταν η δόση χορηγείται άπαξ ημερησίως. Υπάρχει ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 95% της απορροφούμενης δόσης που αποβάλλεται ως αναλλοίωτη ουσία στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση συνίσταται από παθητική διήθηση και ενεργή απέκκριση στο νεφρικό σωληνάριο.

Γραμμικότητα

Η αύξηση της μέσης AUC είναι γραμμική και ανάλογη της δόσης στο θεραπευτικό εύρος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Το Rasitrio είναι μία αποτελεσματική, άπαξ ημερησίως χορηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία για ενήλικες ασθενείς, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος και την εθνικότητα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω της ουσίας υδροχλωροθειαζίδης, το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανουρία ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ποικίλους βαθμούς νεφρικής ανεπάρκειας. Η σχετική AUC και $C_{\max}$ της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήταν 0,8 έως 2 φορές υψηλότερες των επιπέδων σε υγιείς ασθενείς μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης και σε σταθερή κατάσταση. Αυτές οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν ωστόσο, δεν σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νεφρικής δυσλειτουργίας. Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δοσολογίας της αλισκιρένης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η αλισκιρένη δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειρωματικής διήθησης (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Η ταυτόχρονη χρήση της αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Χορήγηση μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης των 300 mg αλισκιρένης συνδέθηκε με πολύ μικρές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης (μεταβολή της $C_{\max}$ μικρότερη από 1,2 φορές, αύξηση της AUC έως και 1,6 φορές) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Το χρονοδιάγραμμα της αιμοδιύλισης δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD). Ως εκ τούτου, εάν η χορήγηση της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που λαμβάνουν αιμοκάθαρση θεωρείται αναγκαία, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς. Ωστόσο, η χρήση της αλισκιρένης δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάστηκε σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία.

Όπως αναμένεται για μία ουσία που αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά από τους νεφρούς, η νεφρική λειτουργία έχει μία σημαντική επίδραση στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης. Με την παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι τιμές AUC της υδροχλωροθειαζίδης αυξάνονται και ο ρυθμός απέκκρισης από τα ούρα μειώνεται. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια βαρύτητα νεφρικής δυσλειτουργίας, έχει παρατηρηθεί 3-πλάσια αύξηση στην AUC της υδροχλωροθειαζίδης. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί 8-πλάσια αύξηση στην AUC.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ηπατική νόσο. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης της αλισκιρένης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης με συνεπακόλουθη αύξηση της AUC κατά 40-60% περίπου. Επομένως, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη συστηματική έκθεση μετά από χορήγηση Rasitrio σε ηλικιωμένους ασθενείς. Όταν χορηγείται μόνη της, η AUC της αλισκιρένης σε ηλικιωμένα άτομα (>65 ετών) είναι 50% υψηλότερη από ότι σε νεαρά άτομα. Ο χρόνος έως την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος για τα ηλικιωμένα και τα νεαρότερα άτομα. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειώνεται, με επακόλουθες αυξήσεις της AUC και της ημίσειας ζωής αποβολής σε ηλικιωμένους ασθενείς. Για το λόγο αυτό, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγείται Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω και αυξημένη προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερους (βλ. παράγραφο 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1).

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης είναι μειωμένη και στους υγιείς και στους υπερτασικούς ηλικιωμένους σε σχέση με νεαρούς υγιείς εθελοντές. Δεν υπάρχουν ειδικά δεδομένα σχετικά με τη δράση της υδροχλωροθειαζίδης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας κάτω των 18 ετών)

Η φαρμακοκινητική του Rasitrio δεν έχει διερευνηθεί. Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη έχει διεξαχθεί σε 74 υπερτασικά παιδιά ηλικίας 1 έως 17 ετών (με 34 ασθενείς ηλικίας 6 έως 12 ετών και 28 ασθενείς ηλικίας 13 έως 17 ετών) που ελάμβαναν αμλοδιπίνη μεταξύ 1,25 και 20 mg χορηγούμενη μία ή δύο φορές την ημέρα. Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 ετών και σε εφήβους 13-17 ετών η τυπική κάθαρση σε από του στόματος λήψη (CL/F) ήταν 22,5 και 27,4 l/hr αντίστοιχα στους άνδρες και 16,4 και 21,3 l/hr αντίστοιχα στις γυναίκες. Παρατηρήθηκε μεγάλη διακύμανση στην έκθεση μεταξύ των ατόμων. Είναι περιορισμένα τα στοιχεία που αναφέρονται σε παιδιά κάτω των 6 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη και αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μη κλινικές μελέτες τοξικότητας μόνο για το Rasitrio, καθώς οι μελέτες αυτές έχουν πραγματοποιηθεί για τα επιμέρους συστατικά.

Τα προφίλ τοξικότητας του συνδυασμού αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης και αλισκιρένης/αμλοδιπίνης έχουν χαρακτηριστεί καλά σε προκλινικές μελέτες. Και οι δύο συνδυασμοί ήταν γενικά καλά ανεκτοί στους αρουραίους. Τα ευρήματα από μελέτες τοξικότητας 2 και 13 εβδομάδων με χορήγηση από του στόματος συμφωνούσαν με αυτά που αφορούσαν στα μεμονωμένα συστατικά.

Αλισκιρένη

Το ενδεχόμενο καρκινογένεσης εκτιμήθηκε σε μία μελέτη διάρκειας 2-ετών με αρουραίους καθώς και σε μία μελέτη διάρκειας 6-μηνών με διαγονιδιακά ποντίκια. Δεν ανιχνεύθηκε πιθανότητα καρκινογένεσης. Ένα αδένωμα του παχέος εντέρου και ένα αδеноκαρκίνωμα του τυφλού εντέρου που καταγράφηκαν σε αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκε δόση 1.500 mg/kg/ημερησίως δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Μολονότι η αλισκιρένη έχει γνωστή πιθανότητα ερεθιστικής δράσης, τα όρια ασφαλείας που ελήφθησαν για ανθρώπους στη δόση των 300 mg κατά τη διάρκεια μίας μελέτης σε υγιείς εθελοντές, κρίθηκαν κατάλληλα σε 9-11-φορές βάσει των συγκεντρώσεων στα κόπρανα ή 6-φορές βάσει των συγκεντρώσεων στο βλεννογόνο σε σύγκριση με τα 250 mg/kg/ημέρα στη μελέτη καρκινογένεσης με αρουραίους.

Η αλισκιρένη δεν εμφάνισε κανένα μεταλλαξιογόνο δυναμικό στις *in vitro* και *in vivo* μελέτες μεταλλαξιογένεσης. Οι δοκιμασίες αυτές περιλάμβαναν *in vitro* δοκιμασίες σε βακτηριακά κύτταρα και κύτταρα θηλαστικών, καθώς και *in vivo* εκτιμήσεις σε αρουραίους.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα με αλισκιρένη δεν αποκάλυψαν κανένα στοιχείο εμβρυϊκής τοξικότητας ή τερατογένεσης σε δόσεις έως και 600 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους ή 100 mg/kg/ημέρα σε κουνέλια. Η γονιμότητα, η προγεννητική και η μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκαν στους αρουραίους σε δόσεις έως και 250 mg/kg/ημέρα. Οι δόσεις αυτές στους αρουραίους οδήγησαν σε συστηματική έκθεση 1 έως 4 και 5 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, από τη μέγιστη προτεινόμενη ανθρώπινη δόση (300 mg).

Μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, του αναπνευστικού ή του καρδιαγγειακού. Ευρήματα κατά τη διάρκεια των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα ήταν σύμφωνα με την πιθανότητα τοπικά ερεθιστικής δράσης ή τις αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις της αλισκιρένης.

Αμλοδιπίνη

Τα δεδομένα για την ασφάλεια της αμλοδιπίνης είναι καλά τεκμηριωμένα, τόσο κλινικά όσο και μη κλινικά.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μελέτες αναπαραγωγής με επίμνες και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, βασισμένη σε mg/kg, παρατηρήθηκαν καθυστέρηση τοκετού, αυξημένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση του εμβρύου και του νεογνού.

Δυσλειτουργία γονιμότητας

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα θηλυκά για 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις μέχρι και 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο των 10 mg, βάσει mg/m²). Σε μία άλλη μελέτη σε αρουραίους κατά την οποία στα αρσενικά χορηγήθηκε βεσυλική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της θυλακο-διεγερτικής ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό της ώριμης σπερματίδας και των κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση

Δεν υπήρχαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια όπου δόθηκε στη διαίτα τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια σε συγκεντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg. Η υψηλότερη δόση (για τους ποντικούς, όμοια, και για τους αρουραίους δύο φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg βάσει mg/m²) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους ποντικούς, αλλά όχι για τους αρουραίους.

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν έδειξαν επιδράσεις του φαρμάκου στα γονίδια ή στο επίπεδο των χρωμοσωμάτων.

* Με βάση το βάρος ασθενούς ίσο με 50 kg.

Υδροχλωροθειαζίδη

Προκλινικές αξιολογήσεις για την υποστήριξη της χορήγησης υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους συμπεριελάμβαναν δοκιμασίες γονιδιατοξικότητας *in vitro* και μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας και καρκινογένεσης σε τρωκτικά. Διατίθενται εκτεταμένα κλινικά δεδομένα για την υδροχλωροθειαζίδη, τα οποία αποτυπώνονται στις σχετικές ενότητες.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα των ποντικών και των αρουραίων οποιουδήποτε φύλου σε μελέτες στις οποίες τα είδη αυτά εκτέθηκαν, μέσω της διατροφής, σε δόσεις έως 100 και 4 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα, πριν το ζευγάρισμα και στη διάρκεια της κύησης. Αυτές οι δόσεις της υδροχλωροθειαζίδης στα ποντίκια και τους αρουραίους αντιπροσωπεύουν 19 και 1,5 φορές, αντίστοιχα, τη μέγιστη συνιστώμενη δόση του ανθρώπου σε βάση mg/m². (Στους υπολογισμούς θεωρείται μια δόση από του στόματος 25 mg/ημέρα και ένας ασθενής βάρους 60 kg.)

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Κροσποβιδόνη
Ποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό
Πυρίτιο, άνυδρο κολλοειδές

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μαύρο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Ημερολογιακές κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
2 χρόνια

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
2 χρόνια

Ημερολογιακές κυψέλες PA/Alu/PVC - Alu:
18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ημερολογιακές κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
Μονή συσκευασία που περιέχει 14, 28, 56, 98 δισκία

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
Μονή συσκευασία που περιέχει 30, 90 δισκία
Συσκευασία μονάδων δόσης (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχει 56x1 δισκία
Πολλαπλές συσκευασίες μονάδων δόσης (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 98x1 δισκίο (2 συσκευασίες των 49x1)

Ημερολογιακές κυψέλες PA/Alu/PVC - Alu:
Μονή συσκευασία που περιέχει 14, 28, 56 δισκία
Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 98 δισκία (2 συσκευασίες των 49)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/037-048

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Νοεμβρίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φάρμακο φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλίσκινης (ως ημιφουμαρική), 10 mg αμλοδιπίνης (ως βεσυλική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Καφέ, ωοειδές, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα, με εντυπωμένο το «VIV» στη μία πλευρά και το «NVR» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rasitrio ενδείκνυται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης ως θεραπεία αντικατάστασης σε ενήλικους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση ρυθμίζεται επαρκώς με το συνδυασμό αλίσκινης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης χορηγούμενα παράλληλα στο ίδιο επίπεδο δόσης όπως στο συνδυασμό.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Rasitrio είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αλίσκινη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη από ξεχωριστά δισκία χορηγούμενα παράλληλα, την ίδια ώρα της ημέρας μπορεί να αλλάξουν θεραπεία σε ένα δισκίο με συνδυασμό σταθερών δόσεων, το Rasitrio, που περιέχει τις ίδιες δόσεις με τα ξεχωριστά δισκία.

Ο συνδυασμός σταθερών δόσεων θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αφού τεκμηριωθεί μια σταθερή δράση των μεμονωμένων συστατικών, χορηγούμενα παράλληλα, μετά από τιτλοποίηση της δόσης. Η δόση πρέπει να είναι εξατομικευμένη και προσαρμοσμένη ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

Υπάρχουν δεδομένα για αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με υπόταση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω που λαμβάνουν Rasitrio. Για το λόγο αυτό, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγείται Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της αλίσκινης σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι 150 mg. Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης στην πλειονότητα των ηλικιωμένων ασθενών αυξάνοντας την δόση στα 300 mg.

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω

Υπάρχουν διαθέσιμα πολύ περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερους (βλ. παράγραφο 5.2). Η χρήση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς για τους οποίους ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης έχει τεκμηριωθεί για τον ελεύθερο συνδυασμό αλισκιρένης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης που χορηγούνται παράλληλα χωρίς συνοδά θέματα ασφάλειας, ιδιαίτερα υπόταση. Συνιστάται αυξημένη προσοχή, συμπεριλαμβανομένης και της πιο συχνής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² και 59-30 ml/min/1,73 m², αντίστοιχα) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης, το Rasitrio αντενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με ανουρία και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Η ταυτόχρονη χρήση του Rasitrio με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ) ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με προϊούσα ηπατική νόσο. Δεν έχουν καθοριστεί δοσολογικές συστάσεις για την αμλοδιπίνη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Rasitrio σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Το Rasitrio πρέπει να λαμβάνεται με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να παίρνετε χυμό γκρέιπφρουτ μαζί με το Rasitrio (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε άλλα διυδροπυριδινικά παράγωγα ή σε άλλες ουσίες προερχόμενες από τη σουλφοναμίδη.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος με αλισκιρένη.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).
- Ανουρία.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Υπονατριαιμία, υπερασβεστιαϊμία, συμπτωματική υπερουριχαιμία και ανθεκτική στη θεραπεία υποκαλιαιμία.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
- Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση αλισκιρένης με κυκλοσπορίνη και ιτρακοναζόλη, δύο πολύ ισχυρούς αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) και άλλους ισχυρούς αναστολείς της P-gr (π.χ. κινιδίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).
- Η ταυτόχρονη χρήση αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.1).

- Σοβαρή υπόταση.
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας).
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ. υψηλός βαθμός αορτικής στένωσης).
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικές

Σε περίπτωση σοβαρής και επιμένουσας διάρροιας, η θεραπεία με Rasitrio θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Όπως και με οποιοδήποτε αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Συμπτωματική υπόταση συνέβη με υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση που έλαβαν θεραπεία με Rasitrio από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν διπλό συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης, αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης ή αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης.

Μπορεί να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη σε ασθενείς, αλλά είναι πιθανότερες σε ασθενείς με αλλεργία και άσθμα.

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Έχει αναφερθεί ότι τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, προκαλούν εξάρσεις ή ενεργοποιούν το συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης σε υπερτασική κρίση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Σε ευαίσθητα άτομα, έχουν αναφερθεί υπόταση, συγκοπή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερκαλιαιμία και αλλαγές στη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), ειδικά εάν συνδυάζονται φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου δε συνιστάται ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, συνδυάζοντας αλισκιρένη με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) ή αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AYA). Πρέπει να ασκείται στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, της νεφρικής λειτουργίας και των ηλεκτρολυτών εάν η συγχρόνηση κρίνεται απολύτως απαραίτητη.

Η χρήση της αλισκιρένης σε συνδυασμό με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω. Συμπτωματική υπόταση συνέβη με υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση που έλαβαν θεραπεία με Rasitrio από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν διπλό συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης, αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης ή αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης. Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω, είναι πιο ευάλωτοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με υπόταση μετά από θεραπεία με Rasitrio. (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω

Υπάρχουν διαθέσιμα πολύ περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τη χρήση του Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω. Συνιστάται αυξημένη προσοχή, συμπεριλαμβανομένης και της πιο συχνής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη θνησιμότητα.

Δεν διατίθενται δεδομένα για την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα για το Rasitrio σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 5.1).

Η αλίσκικρένη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια υπό θεραπεία με φουροσεμίδα ή τορασεμίδα (βλ. παράγραφο 4.5).

Κίνδυνος συμπτωματικής υπότασης

Μπορεί να παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με Rasitrio στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ασθενείς με σημαντική υποογκαιμία ή ασθενείς με απώλεια άλατος (π.χ. αυτοί που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών) ή
- Συνδυασμένη χρήση της αλίσκικρένης με άλλους παράγοντες που δρουν στο ΣΡΑΑ.

Η υποογκαιμία ή η απώλεια άλατος πρέπει να διορθώνονται πριν την χορήγηση του Rasitrio ή η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Διαταραχή ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Η θεραπεία με Rasitrio θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας και οποιασδήποτε συνυπάρχουσας υπομαγνησιαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υποκαλιαιμίας ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υποκαλιαιμία. Τα θειαζιδικά διουρητικά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με καταστάσεις στις οποίες εμφανίζεται αυξημένη απώλεια καλίου, για παράδειγμα νεφροπάθειες με απώλεια άλατος και προνεφρική (καρδιογενή) νεφρική δυσλειτουργία. Αν η υποκαλιαιμία αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με την υδροχλωροθειαζίδη το Rasitrio θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι τη διόρθωση και σταθεροποίηση των επιπέδων του καλίου.

Μπορεί να αναπτυχθεί υποκαλιαιμία με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών. Ο κίνδυνος εμφάνισης υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ασθενείς που παρουσιάζουν ταχεία διούρηση, ασθενείς με ανεπαρκή πρόσληψη ηλεκτρολυτών από το στόμα και ασθενείς που λαμβάνουν συγχωρηγούμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Αντιθέτως, κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις του καλίου ορού με την αλίσκικρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο ΣΡΑΑ ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχωρήγηση. Η ταυτόχρονη χρήση της αλίσκικρένης με AMEA ή ΑΥΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3, 4.5 και 4.8).

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορούν να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υπονατρίαμίας και υποχλωραιμικής αλκάλωσης ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υπονατρίαμία. Έχει παρατηρηθεί υπονατρίαμία, συνοδευόμενη από νευρολογικά συμπτώματα (ναυτία, προοδευτικό αποπροσανατολισμό, απάθεια). Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της προϋπάρχουσας υπονατρίαμίας. Σε περίπτωση που αναπτύσσεται σοβαρή ή ταχεία υπονατρίαμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rasitrio, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί μέχρι η νατρίαμία να φτάσει στα φυσιολογικά επίπεδα.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά για διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα του καλίου, νατρίου και μαγνησίου.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεσταιμία και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προϋπάρχουσας υπερασβεσταιμίας. Το Rasitrio θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεσταιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεσταιμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπούν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το Rasitrio θα μείωνε ή θα προλάμβανε την προκαλούμενη από διουρητικά υπονατρίαemia. Η έλλειψη χλωρίου είναι γενικά ήπια και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την αζωθαιμία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Όταν το Rasitrio χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών ορού συμπεριλαμβανομένου του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ή $1,70 \text{ mg/dl}$ σε γυναίκες και $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ή $2,00 \text{ mg/dl}$ σε άνδρες ή/και εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), με ιστορικό νεφρικής κάθαρσης, νεφρωσικού συνδρόμου ή νεφραγγειακής υπέρτασης. Το Rasitrio αντενδείκνυται σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ή ανουρία (βλ. παραγράφους 4.2. και 4.3). Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Αναφορικά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στα ΣΡΑΑ, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Rasitrio παρουσία καταστάσεων που προδιαθέτουν για νεφρική δυσλειτουργία όπως υποογκαιμία (π.χ. λόγω της απώλειας αίματος, σοβαρής ή παρατεταμένης διάρροιας, συνεχόμενου εμέτου, κ.λπ.), καρδιακή νόσος, ηπατική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης ή νεφρική νόσος. Η ταυτόχρονη χρήση της αλισκιρένης με AMEA ή AYA αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου που λάμβαναν αλισκιρένη, έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας. Σε περίπτωση που εμφανιστούν οποιαδήποτε σημάδια νεφρικής ανεπάρκειας, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η αλισκιρένη.

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού και, επομένως, απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rasitrio αντενδείκνυται σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasitrio σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή με προϊούσα ηπατική νόσο (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Η ημιπερίοδος ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας και οι τιμές της AUC είναι υψηλότερες. Η συνιστώμενη δοσολογία στους ασθενείς αυτούς δεν έχει ακόμη καθοριστεί.

Στένωση της αορτής και της μιτροειδούς, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλα αγγειοδιασταλτικά, εφιστάται ιδιαίτερα η προσοχή κατά τη χρήση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.

Μεταβολικές επιδράσεις και επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα

Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη και να αυξήσουν τα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος στον ορό. Σε διαβητικούς ασθενείς, ενδέχεται να απαιτηθούν αναπροσαρμογές της δόσης της ινσουλίνης ή των λαμβανόμενων από το στόμα υπογλυκαιμικών παραγόντων κατά τη θεραπεία με Rasitrio. Η ταυτόχρονη χρήση του Rasitrio με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (βλ. παράγραφο 4.3).

Λόγω του συστατικού υδροχλωροθειαζίδης, το Rasitrio αντενδείκνυται σε συμπτωματική υπερουριχαιμία (βλ. παράγραφο 4.3). Η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού λόγω της μειωμένης κάθαρσης του ουρικού οξέος και μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει υπερουριχαιμία καθώς και να επισπεύσει την εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας σε ευαίσθητους ασθενείς.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεσταιμία και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προϋπάρχουσας υπερασβεσταιμίας. Το Rasitrio θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεσταιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεσταιμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακόπτονται πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Στένωση των νεφρικών αρτηριών

Δεν υπάρχουν κλινικά ελεγχόμενα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Rasitrio σε ασθενείς με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών, ή στένωση σε μονήρες νεφρό. Ωστόσο, όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος για νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας χρησιμοποιούν αλίσκινη. Επομένως απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν εμφανιστεί νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις και αγγειοοίδημα

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν παρατηρηθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις στη θεραπεία με αλίσκινη (βλ. παράγραφο 4.8). Όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα) σε ασθενείς που χρησιμοποιούν την αλίσκινη.

Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης) (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί αγγειοοίδημα ή αντιδράσεις όμοιες του αγγειοοιδήματος όταν συγχρησιμοποιείται η αλίσκινη με ΑΜΕΑ ή/και ΑΥΑ (βλ. παράγραφο 4.8).

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερευαισθησία.

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αλισκιρένη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Επομένως χρειάζεται προσοχή όταν συνταγογραφείται η αλισκιρένη σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8) ειδικά στην έναρξη της θεραπείας.

Εάν εμφανιστούν αναφυλακτικές αντιδράσεις ή αγγειοοίδημα, το Rasitrio θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να παρέχεται κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση μέχρι να υπάρχει πλήρης και επιβεβαιωμένη εξάλειψη των σημείων και συμπτωμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν στο γιατρό τους οποιαδήποτε σημεία υποδηλώνουν αλλεργικές αντιδράσεις, ιδιαίτερα δυσκολίες στην αναπνοή ή την κατάποση, οίδημα στο πρόσωπο, στα άκρα, στα μάτια, στα χείλη ή τη γλώσσα. Όταν υπάρχει προσβολή στη γλώσσα, στη γλωττίδα ή στον λάρυγγα θα πρέπει να χορηγηθεί αδρεναλίνη. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να παρέχονται τα απαραίτητα μέτρα για να διατηρηθούν ανοιχτές οι δίοδοι αέρα.

Φωτοευαισθησία

Με θειαζιδικά διουρητικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που παρουσιαστεί φωτοευαισθησία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rasitrio συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εάν κριθεί απαραίτητη η εκ νέου χορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προστασία περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή UVA.

Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Η υδροχλωροθειαζίδη, μια σουλφοναμίδα, έχει συσχετιστεί με μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση που έχει σαν αποτέλεσμα οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία εμφάνιση μειωμένης οπτικής οξύτητας, οφθαλμικό πόνο και κατά κανόνα εμφανίζονται μέσα σε λίγες ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Το μη θεραπευμένο οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζίδης όσο το δυνατόν ταχύτερα. Έγκαιρη ιατρική ή χειρουργική θεραπεία μπορεί να χρειαστεί αν η οξεία γλαυκώματι πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέως γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας στις σουλφοναμίδες ή την πενικιλίνη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις του Rasitrio

Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με υπέρταση δεν έδειξε κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση σταθερής κατάστασης (AUC) και στη C_{max} της αλισκιρένης, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες διπλές θεραπείες.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου στον ορό: Η καλιοδιουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μετριάξει το καλιοσυντηρητικό αποτέλεσμα της αλισκιρένης. Ωστόσο, αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμενόταν να ισχυροποιείται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που συσχετίζονται με την απώλεια καλίου και την υποκαλιαιμία (π.χ. λοιπά καλιουρητικά διουρητικά, κορτικοστεροειδή, καθαρτικά, αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH), αμφοτερικίνη, καρβενοξολόνη, νατριούχος πενικιλίνη G, παράγωγα σαλικυλικού οξέος). Αντιθέτως, η συγχρήγηση άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ΣΡΑΑ, των ΜΣΑΦ ή των παραγόντων που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου του ορού. Εάν η συγχρήγηση με έναν παράγοντα που επηρεάζει τα επίπεδα καλίου στον ορό θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται προσοχή. Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) και δε συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού: Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού όταν το Rasitrio χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδος, αντιαρρυθμικά).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), περιλαμβανομένων εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2 αναστολείς), ακετυλοσαλικυλικού οξέος και μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ: Όπως και με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης. Τα ΜΣΑΦ μπορούν επίσης να μειώσουν το διουρητικό και αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της υδροχλωροθειαζίδης.

Σε ορισμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία (αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς) η χορήγηση αλισκιρένης και υδροχλωροθειαζίδης ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση του Rasitrio με ένα ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αλισκιρένης

Αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)

- Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

- Ισχυροί αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)

Μία μελέτη αλληλεπίδρασης με μια μοναδική δόση φαρμάκου σε υγιείς εθελοντές έχει δείξει ότι η κυκλοσπορίνη (200 και 600 mg) αυξάνει την $C_{\max}$ της αλισκιρένης 75 mg κατά 2,5-φορές περίπου και την AUC κατά 5-φορές περίπου. Η αύξηση μπορεί να είναι μεγαλύτερη με υψηλότερες δόσεις αλισκιρένης. Σε υγιείς εθελοντές, η ιτρακοναζόλη (100 mg) αυξάνει την AUC και την $C_{\max}$ της αλισκιρένης (150 mg) μέχρι 6,5-φορές και 5,8-φορές, αντίστοιχα. Επομένως, αντενδείκνυται η συγχορήγηση της αλισκιρένης με ισχυρούς αναστολείς της P-gp (βλ. παράγραφο 4.3).

Δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2)

- Χυμός γκρέιπφρουτ

Η χορήγηση χυμού γκρέιπφρουτ μαζί με αλισκιρένη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC και της $C_{\max}$ της αλισκιρένης. Η συγχορήγηση με αλισκιρένη 150 mg οδήγησε σε μείωση 61% της AUC της αλισκιρένης και η συγχορήγηση με αλισκιρένη 300 mg οδήγησε σε μείωση 38% της AUC της αλισκιρένης. Αυτή η μείωση πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή που προκαλεί ο χυμός γκρέιπφρουτ στην διαμεσολαβούμενη μέσω πολυπεπτιδίων που μεταφέρουν οργανικά ανιόντα πρόσληψη της αλισκιρένης μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επομένως, λόγω του κινδύνου της θεραπευτικής αποτυχίας, ο χυμός γκρέιπφρουτ δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το Rasitrio.

Απαιτείται προσοχή σε συγχορήγηση

- Αλληλεπιδράσεις της P-gp

Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύριο εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης. Η ριφαμπικίνη, η οποία είναι επαγωγέας της P-gp, μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης κατά περίπου 50% σε μια κλινική μελέτη. Άλλοι επαγωγείς της P-gp (St. John's wort [βαλσαμόχορτο]) μπορεί να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης. Μολονότι αυτό δεν έχει διερευνηθεί για την αλισκιρένη, είναι επίσης γνωστό ότι η P-gp ελέγχει την πρόσληψη διαφόρων υποστρωμάτων από τους ιστούς και οι αναστολείς της P-gp μπορούν να αυξήσουν το κλάσμα της συγκέντρωσης στους ιστούς προς τη συγκέντρωση στο πλάσμα. Επομένως, οι αναστολείς της P-gp μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του φαρμάκου στους ιστούς περισσότερο από ότι τα επίπεδα στο πλάσμα. Η πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις με το φάρμακο στο P-gp σημείο φαίνεται να εξαρτάται από το βαθμό αναστολής αυτού του μεταφορέα.

- *Ηπιοι αναστολείς της P-gp*

Η συγχορήγηση κετοконаζόλης (200 mg) ή βεραπαμίλης (240 mg) με αλισκιρένη (300 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 76% ή 97% στην AUC της αλισκιρένης, αντίστοιχα. Η αλλαγή στα επίπεδα του πλάσματος της αλισκιρένης κατά την παρουσία της κετοконаζόλης ή βεραπαμίλης αναμένεται να είναι μέσα στα όρια τα οποία θα μπορούσαν να επιτευχθούν εάν διπλασιαζόταν η δόση της αλισκιρένης. Δόσεις αλισκιρένης μέχρι 600 mg ή διπλάσιες της υψηλότερης συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης έχει φανεί να είναι καλά ανεκτές σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι συγχορήγηση αλισκιρένης με κετοконаζόλη ενισχύει την απορρόφηση της αλισκιρένης από το γαστρεντερικό σύστημα και μειώνει την χολική απέκκριση. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν η αλισκιρένη χορηγείται με κετοконаζόλη, βεραπαμίλη ή με άλλους ήπιους αναστολείς της P-gp (κλαριθρομυκίνη, τελθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, αμιδοαρόνη).

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου στον ορό*

Η συγχορήγηση άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ΣΡΑΑ, των ΜΣΑΦ ή των παραγόντων που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου του ορού. Εάν η συγχορήγηση με έναν παράγοντα που επηρεάζει το επίπεδο καλίου στον ορό θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται προσοχή. Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παράγραφοι 4.3, 4.4 και 5.1).

- *Φουροσεμίδα και τορασεμίδα*

Η από του στόματος συγχορήγηση αλισκιρένης με φουροσεμίδα δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης όμως μείωσε την έκθεση στη φουροσεμίδα κατά 20-30% (δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φουροσεμίδα όταν χορηγηθεί ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια). Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις φουροσεμίδης (60 mg/ημερησίως) συγχορηγούμενες με αλισκιρένη (300 mg/ημερησίως) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η ουρική απέκκριση νατρίου και ο όγκος των ούρων μειώθηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 ωρών κατά 31% και 24% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη φουροσεμίδα σε μονοθεραπεία. Το μέσο βάρος των ασθενών που λάβανε ταυτόχρονα φουροσεμίδα με 300 mg αλισκιρένη (84,6 kg) ήταν υψηλότερο από ότι το βάρος των ασθενών που έλαβαν μόνο φουροσεμίδα (83,4 kg). Παρατηρήθηκαν μικρότερες αλλαγές στη φαρμακοκινητική και στην αποτελεσματικότητα της φουροσεμίδης με αλισκιρένη 150 mg/ημερησίως.

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν υπέδειξαν ότι χρησιμοποιήθηκαν υψηλότερες δόσεις τορασεμίδης στην συγχορήγηση με αλισκιρένη. Η νεφρική απέκκριση της τορασεμίδης είναι γνωστό ότι μεσολαβείται από μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OATs). Η αλισκιρένη απεκκρίνεται ελάχιστα μέσω της νεφρικής οδού και μόνο το 0,6% της δόσης της αλισκιρένης ανακτάται στα ούρα μετά την από του στόματος χορήγηση (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεδομένου ότι η αλισκιρένη έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα υπόστρωμα των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1A2 (OATP1A2) (βλ. αλληλεπίδραση με τους αναστολείς των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)), υπάρχει δυνατότητα η αλισκιρένη να μειώνει την έκθεση της τορασεμίδης στο πλάσμα μέσω παρεμβολής στην διαδικασία απορρόφησης της.

Σε ασθενείς που έλαβαν από του στόματος θεραπεία με αλισκιρένη και φουροσεμίδα ή τορασεμίδα, συνιστάται συνεπώς η παρακολούθηση των επιδράσεων της φουροσεμίδης ή τορασεμίδης κατά την έναρξη και προσαρμογή της θεραπείας της φουροσεμίδης, τορασεμίδης ή της αλισκιρένης προς αποφυγή αλλαγών του όγκου του εξωκυττάριου υγρού και πιθανών περιπτώσεων υπερφόρτωσης όγκου (βλ. παράγραφο 4.4).

- *Βαρφαρίνη*

Δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης.

- *Τροφικές αλληλεπιδράσεις*

Γεύματα (με χαμηλό ή υψηλό περιεχόμενο λιπαρών) έχει φανεί ότι μειώνουν σημαντικά την απορρόφηση της αλισκιρένης (βλ. παράγραφο 4.2).

Όχι αλληλεπιδράσεις

- Ουσίες που έχουν διερευνηθεί σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες της αλισκιρένης περιλαμβάνουν ακενοκουμαρόλη, ατενολόλη, σελεκοξίμπη, πιογλιταζόνη, αλλοπουρινόλη, ισοσorbitide-5-μονονιτρική και υδροχλωροθειαζίδη. Δεν έχουν εντοπιστεί αλληλεπιδράσεις.
- Η συγχορήγηση αλισκιρένης με μετορμίνη (↓28%), αμλοδιπίνη (↑29%) ή σιμετιδίνη (↑19%) είχε ως αποτέλεσμα την μεταξύ 20% και 30% μεταβολή των C_{max} ή AUC της αλισκιρένης. Όταν χορηγήθηκε μαζί με ατορβαστατίνη, οι AUC και C_{max} σταθερής κατάστασης της αλισκιρένης αυξήθηκαν κατά 50%. Η συγχορήγηση της αλισκιρένης δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της μετορμίνης ή της αμλοδιπίνης. Ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης της αλισκιρένης ή των παραπάνω συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.
- Η βιοδιαθεσιμότητα της διγοξίνης και της βεραπαμίλης μπορεί να μειωθεί ελαφρά λόγω της αλισκιρένης.

Αλληλεπιδράσεις με CYP450

Η αλισκιρένη δεν αναστέλλει τα ισοένζυμα CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A). Η αλισκιρένη δεν επάγει το CYP3A4. Επομένως η αλισκιρένη δεν αναμένεται να επηρεάζει τη συστηματική έκθεση ουσιών, οι οποίες αναστέλλουν, επάγουν αυτά τα ένζυμα ή μεταβολίζονται από αυτά. Η αλισκιρένη μεταβολίζεται ελάχιστα από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις λόγω της αναστολής ή επαγωγής του ισοενζύμου CYP450. Ωστόσο, επιπρόσθετα οι αναστολές CYP3A4 επιδρούν συχνά στην P-gr. Συνεπώς μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση αλισκιρένης κατά τη συγχορήγηση με αναστολές CYP3A4 που επίσης αναστέλλουν την P-gr (βλ. άλλες αναφορές για την P-γλυκοπρωτεΐνη στην παράγραφο 4.5).

Υποστρώματα ή ασθενείς αναστολές της P-gr

Δεν έχουν παρατηρηθεί σχετικές αλληλεπιδράσεις με την ατενολόλη, διγοξίνη, αμλοδιπίνη ή την σιμετιδίνη. Όταν χορηγήθηκε αλισκιρένη (300 mg) με ατορβαστατίνη (80 mg), η AUC και η C_{max} σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν κατά 50%. Σε πειραματόζωα, έχει φανεί ότι η P-gr είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της βιοδιαθεσιμότητας της αλισκιρένης. Επομένως, επαγωγείς της P-gr (St. John's wort [βαλσαμόχορτο], ριφαμπικίνη) μπορούν να μειώσουν την βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης.

Αναστολές πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (PMOA)

Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι η αλισκιρένη μπορεί να είναι ένα υπόστρωμα των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων. Επομένως, υπάρχει το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων μεταξύ αναστολέων PMOA και αλισκιρένης, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα (βλ. αλληλεπίδραση με χυμό γκρέιπφρουτ).

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αμλοδιπίνης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση

- Αναστολές του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολές του CYP3A4 (αναστολές πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη. Η κλινική μετάφραση αυτών των φαρμακοκινητικών διαφοροποιήσεων ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς, μπορεί να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δοσολογίας.

- *Επαγωγείς του CYP3A4*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση των επαγωγέων του CYP3A4 στην αμλοδιπίνη. Η συγχορήγηση των επαγωγέων του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικόν το διάτρητον (βαλσαμόχορτο)] μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα. Η αμλοδιπίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με επαγωγείς του CYP3A4.

- *Χυμός γκρέιπφρουτ*

Δεν συνιστάται η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ καθώς μπορεί να αυξηθεί η βιοδιαθεσιμότητα σε ορισμένους ασθενείς, με αποτέλεσμα την αύξηση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

- *Δαντρολένιο (έγχυση)*

Μετά από χορήγηση βεραπαμίλης και δαντρολενίου ενδοφλεβίως σε ζώα, παρατηρήθηκε θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιογενής καταπληξία σχετιζόμενη με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται η αποφυγή συγχορήγησης αναστολέων διαύλων του ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήγη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

- Η δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης της αμλοδιπίνης ενισχύει τη δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.
- Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων των 10 mg αμλοδιπίνης με 80 mg σιμβαστατίνης οδήγησε σε αύξηση 77% της έκθεσης στη σιμβαστατίνη σε σύγκριση με τη σιμβαστατίνη μόνη της. Συνιστάται να περιοριστεί η δόση της σιμβαστατίνης σε 20 mg ημερησίως σε ασθενείς με αμλοδιπίνη.

Καμία αλληλεπίδραση

- Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η αμλοδιπίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης, της βαροφαρίνης ή της κυκλοσπορίνης.

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης

Όταν χορηγούνται παράλληλα, τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με θειαζιδικά διουρητικά:

Δε συνιστάται

- *Λίθιο*

Οι θειαζίδες μειώνουν τη νεφρική κάθαρση του λιθίου, επομένως, με την υδροχλωροθειαζίδα ενδέχεται να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας του λιθίου. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση λιθίου και υδροχλωροθειαζίδης. Εάν αυτός ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό κατά την συγχορήγηση.

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση

- *Οινόπνευμα, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά*

Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με ουσίες που επίσης μειώνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. μειώνοντας τη δραστηριότητα του συμπαθητικού κεντρικού νευρικού συστήματος ή την άμεση αγγειοδιαστολή) μπορεί να ενισχύσει την ορθοστατική υπόταση.

- *Αμανταδίνη*

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί η αμανταδίνη.

- *Αντιδιαβητικοί παράγοντες (π.χ. ινσουλίνη και λαμβανόμενοι από το στόμα αντιδιαβητικοί παράγοντες)*

Οι θειαζίδες μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος. (βλ. παράγραφο 4.4). Η μετφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης που επάγεται από τη λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που συνδέεται με την υδροχλωροθειαζίδη.

- *Αντιχολινεργικοί παράγοντες και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την κινητικότητα του στομάχου*

Η βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών θειαζιδικού τύπου μπορεί να αυξηθεί από αντιχολινεργικούς παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη), προφανώς λόγω της μείωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου. Αντίθετα, αναμένεται ότι οι προκινητικές ουσίες όπως η σισαπρίδη μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικού τύπου διουρητικών.

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας*

Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές των δόσεων των ουρικοζουρητικών φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης της προβενεσίδης ή της σουλφινολαζόνης. Η συγχρόνηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσει την επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes)*

Λόγω του κινδύνου υποκαλιμίας, η υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes), ιδίως αντιαρρυθμικά κλάσεως Ia και III και μερικά αντιψυχωσικά.

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το επίπεδο του νατρίου στον ορό*

Η υπονατρίαιμική δράση των διουρητικών μπορεί να ενταθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων όπως τα αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιεπιληπτικά, κλπ. Ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη μακροχρόνια χορήγηση αυτών των φαρμάκων.

- *Β αναστολείς και διαζοξίδη*

Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με β-αποκλειστές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να ενισχύσουν την υπεργλυκαιμική επίδραση της διαζοξίδης.

- *Ρητίνες ανταλλαγής ιόντων*

Η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών, περιλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μειώνεται από τη χολεστυραμίνη ή την κολεστιπόλη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπο-θεραπευτικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών. Ωστόσο, η ρύθμιση της δοσολογίας της υδροχλωροθειαζίδης και της ρητίνης, έτσι ώστε η υδροχλωροθειαζίδη να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση των ρητινών, δυνάμει θα ελαχιστοποιήσει την αλληλεπίδραση.

- *Βιταμίνη D και άλατα ασβεστίου*

Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με βιταμίνη D ή άλατα ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου του ορού. Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερασβεστιαμία (π.χ. υπερπαραθυρεοειδισμός, κακοήθεια ή νόσους που διαμεσολαβούνται από την βιταμίνη D) με την αύξηση της σωληναριακής επαναπορρόφησης του ασβεστίου.

- *Μη εκπολωτικά χαλαρωτικά των σκελετικών μυών*

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενισχύουν τη δράση των μυοσκελετικών χαλαρωτικών όπως των παραγώγων του κουραρίου.

- *Κυτταροτοξικοί παράγοντες*

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μειώσουν την νεφρική αποβολή κυτταροτοξικών παραγόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές τους επιδράσεις.

- *Διγοξίνη ή άλλες γλυκοσίδες δακτυλίτιδας*

Η επαγόμενη από θειαζίδες υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία ευνοεί την εκδήλωση επαγόμενων από δακτυλίτιδα καρδιακών αρρυθμιών (βλ. παράγραφο 4.4).

- *Μεθυλντόπα*

Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας που παρουσιάστηκαν με την ταυτόχρονη χρήση υδροχλωροθειαζίδης και μεθυλντόπας.

- *Σκιαγραφικοί παράγοντες ιωδίου*

Σε περίπτωση επαγόμενης από διουρητικά αφυδάτωσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ειδικά με υψηλές δόσεις ιωδιούχων σκευασμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατωθούν εκ νέου πριν από τη χορήγηση.

- *Αμίνες που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη)*

Η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να μειώσει την ανταπόκριση στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες όπως η νοραδρεναλίνη. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης είναι αβέβαιη και δεν αρκεί για να αποκλειστεί η χρήση τους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που συνταγογραφούν Rasitrio πρέπει να συμβουλεύουν τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία σχετικά με τους ενδεχόμενους κινδύνους στη διάρκεια της κύησης. Πριν από μια προγραμματισμένη κύηση θα πρέπει να γίνεται αλλαγή σε κατάλληλη εναλλακτική αντιυπερτασική θεραπεία, δεδομένου ότι το Rasitrio δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της αλισκιρένης σε έγκυες γυναίκες. Η αλισκιρένη δεν είχε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3). Άλλες ουσίες, οι οποίες δρουν άμεσα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης έχουν συσχετιστεί με σοβαρές εμβρυϊκές δυσπλασίες και θάνατο του νεογνού. Όπως κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δρα άμεσα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η αλισκιρένη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης στην ανθρώπινη κύηση δεν έχει τεκμηριωθεί. Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους δεν έχουν δείξει τοξικότητα εξαιρουμένης της καθυστερημένης ημερομηνίας τοκετού και της παρατεταμένης διάρκειας του τοκετού σε δόσεις 50 φορές πάνω από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση στην εγκυμοσύνη συνιστάται μόνο αν δεν υπάρχει ασφαλέστερη εναλλακτική θεραπεία και όταν η ίδια η νόσος επισείει μεγαλύτερο κίνδυνο για τη μητέρα και το έμβρυο.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδα κατά την εγκυμοσύνη, ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Βασιζόμενοι στον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την εμβryo-πλακουντική άρδευση και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και νεογνικές επιδράσεις όπως ίκτερο, διαταραχές στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία, λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου του πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς την ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις, όπου καμία άλλη θεραπεία δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί.

Το Rasitrio δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Το Rasitrio αντενδείκνυται στη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου (βλ. παράγραφο 4.3).

Αν διαπιστωθεί κύηση στη διάρκεια της θεραπείας, το Rasitrio πρέπει να διακόπτεται το συντομότερο δυνατό.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αλισκιδίνη και/ή η αμλοδιπίνη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Η αλισκιδίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των αρουραίων.

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε υψηλές δόσεις προκαλούν έντονη διούρηση που μπορεί να αναστείλει την παραγωγή γάλακτος.

Η χρήση του Rasitrio δεν συνιστάται κατά το θηλασμό. Εάν το Rasitrio χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό, θα πρέπει να χορηγείται σε όσο το δυνατόν χαμηλότερη δοσολογία.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα με τη χρήση του Rasitrio.

Σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αναφέρθηκαν αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με τη δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών (βλ. παράγραφο 5.3). Η γονιμότητα των αρουραίων δεν επηρεάστηκε από δόσεις αλισκιδίνης έως 250 mg/kg/ημέρα και υδροχλωροθειαζίδης 4 mg/kg/ημέρα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η λήψη του Rasitrio μπορεί ενίοτε να προκαλέσει ζάλη ή υπνηλία.

Η αμλοδιπίνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Αν οι ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη εμφανίσουν ζάλη, υπνηλία, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία, η ικανότητα αντίδρασης μπορεί να διαταραχθεί.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Συνδυασμός αλισκιρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης

Το προφίλ ασφάλειας του Rasitrio που παρουσιάζεται παρακάτω βασίζεται σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με το Rasitrio και στο γνωστό προφίλ ασφάλειας των μεμονωμένων συστατικών αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη. Οι πληροφορίες ασφάλειας για το Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω είναι περιορισμένες.

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το Rasitrio είναι η υπόταση και η ζάλη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του Rasitrio (αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη) και αναφέρονται στις αντίστοιχες παραγράφους για τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να συμβούν με το Rasitrio.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για την αλισκιρένη, την αμλοδιπίνη και την υδροχλωροθειαζίδη ταξινομούνται με βάση τη σειρά συχνότητας, με τις συχνότερες να εμφανίζονται πρώτα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πληροφορίες για το Rasitrio

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Ζάλη
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Υπόταση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Περιφερικό οίδημα

Το περιφερικό οίδημα είναι μια γνωστή, δόσοεξαρτώμενη ανεπιθύμητη ενέργεια της αμλοδιπίνης και έχει επίσης αναφερθεί με τη θεραπεία με αλισκιρένη από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Η επίπτωση του περιφερικού οιδήματος για το Rasitrio σε μια βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με δύο δραστικούς παράγοντες μελέτη ήταν 7,1%, έναντι 8,0% για τον διπλό συνδυασμό αλισκιρένη/αμλοδιπίνη, 4,9% για τον διπλό συνδυασμό αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη και 2,0% για τον διπλό συνδυασμό αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη.

Η επίπτωση οποιωνδήποτε ανεπιθύμητων ενεργειών που πιθανώς σχετίζονται με υπόταση σε μια βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη ήταν 4,9% με το Rasitrio έναντι έως 3,7% με τους διπλούς συνδυασμούς. Στους ασθενείς ≥ 65 ετών η επίπτωση ήταν 10,2% με το Rasitrio έναντι έως 5,4% με τους διπλούς συνδυασμούς.

Πρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να συμβούν με το Rasitrio, ακόμη και αν δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές.

Αλισκιρένη

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αναφυλακτική αντίδραση και αγγειοοίδημα, τα οποία έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και μπορεί να συμβούν σπάνια (λιγότερο από 1 περίπτωση ανά 1.000 ασθενείς). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η διάρροια.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι γνωστές ανεπιθύμητες αντιδράσεις της αλισκιρένης παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα χρησιμοποιώντας την ίδια συνθήκη που περιγράφεται παραπάνω για τον σταθερό συνδυασμό.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις, αντιδράσεις υπερευαισθησίας
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Ζάλη
Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών, περιφερικό οίδημα
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Μη γνωστές:	Ηπατικές διαταραχές*, ίκτερος, ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια**
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένων συνδρόμου Stevens Johnson, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση
Σπάνιες	Αγγειοοίδημα, ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές:	Αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Υπερκαλιαιμία
Όχι συχνές	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα
Σπάνιες	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος, κρεατινίνη αίματος αυξημένη

*Μεμονωμένες περιπτώσεις ηπατικής διαταραχής με κλινικά συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα σημαντικής ηπατικής δυσλειτουργίας.

**Συμπεριλαμβανομένης μιας περίπτωσης «αιφνίδιας ηπατικής ανεπάρκειας» κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, στην οποία δεν μπορεί να αποκλειστεί η αιτιώδης συσχέτιση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών:

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων και το αγγειοοίδημα έχουν εμφανιστεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, αγγειοοίδημα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη εμφανίστηκαν σπάνια με ποσοστά εμφάνισης συγκρίσιμα με θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή με τα φάρμακα σύγκρισης.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα). Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλων φαρμάκων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (AMEA ή ΑΥΑ).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αγγειοοιδήματος ή αντιδράσεις όμοιες του αγγειοοιδήματος όταν συγχρησιμοποιείται η αλισκιρένη με AMEA ή/και ΑΥΑ.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν επίσης αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση εμφάνισης σημείων που υποδηλώνουν αντίδραση υπερευαισθησίας/αγγειοοίδημα (ιδιαίτερα δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα άκρα, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα, ζάλη) οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχει παρατηρηθεί αρθραλγία. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτό συνέβη ως συνέπεια της αντίδρασης υπερευαισθησίας.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου, νεφρική δυσλειτουργία και περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρακλινικές εξετάσεις: Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, διαταραχές σε συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους που είχαν κλινική σημασία σπάνια συσχετίστηκαν με την χορήγηση της αλισκιρένης. Σε κλινικές μελέτες με υπερτασικούς ασθενείς, η αλισκιρένη δεν παρουσίασε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην ολική χοληστερόλη, την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλη (HDL-C), τα τριγλυκερίδια νηστείας, τη γλυκόζη νηστείας ή το ουρικό οξύ.

Αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης: Παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη (μέση μείωση περίπου 0,05 mmol/l και 0,16 του ποσοτικού όγκου, αντίστοιχα). Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω αναιμίας. Αυτές οι επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο ΣΡΑΑ, όπως οι AMEA και οι ΑΥΑ.

Κάλιο ορού: Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις του καλίου ορού με την αλισκιρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο ΣΡΑΑ ή με ΜΣΑΦ. Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχορήγηση. Η ταυτόχρονη χρήση της αλισκιρένης με ΑΥΑ ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3, 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός: Με βάση τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας από μια φαρμακοκινητική μελέτη με αλισκιρένη σε 39 παιδιά με υπέρταση ηλικίας 6-17 ετών, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένεται να είναι παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται σε υπερτασικούς ενήλικες. Όσον αφορά στους άλλους αναστολείς ΣΡΑΑ, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια στα παιδιά που έλαβαν θεραπεία με αλισκιρένη είναι ο πονοκέφαλος.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Αλλεργικές αντιδράσεις
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ σπάνιες	Υπεργλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αϋπνία, μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους), κατάθλιψη
Σπάνιες	Σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Υπνηλία, κεφαλαλγία (ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας)
Όχι συχνές	Τρόμος, δυσγευσία, συγκοπή, υπαισθησία, παραισθησία
Πολύ σπάνιες	Υπερτονία, περιφερική νευροπάθεια
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της διπλοπίας)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Αίσθημα παλμών
Πολύ σπάνιες	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κολλικής μαρμαρυγής)
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Έξαψη
Πολύ σπάνιες	Αγγειίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, των θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Δύσπνοια, ρινίτιδα
Πολύ σπάνιες	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Κοιλιακό άλγος, ναυτία
Όχι συχνές	Έμετος, δυσπεψία, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης διάρροιας και δυσκοιλιότητας), ξηροστομία
Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία των ούλων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ σπάνιες	Ηπατίτιδα, ίκτερος, αύξηση ηπατικών ενζύμων (ομοιάζουσα κυρίως με χολόσταση)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, υπερίδρωση, κνησμός, εξάνθημα
Πολύ σπάνιες	Αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Οίδημα των αστραγάλων
Όχι συχνές	Αρθραλγία, μυαλγία, μυϊκές κράμπες, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	Διαταραχή ούρησης, νυκτουρία, συχνουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	Ανικανότητα, γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Οίδημα, κόπωση
Όχι συχνές	Θωρακικό άλγος, εξασθένηση, άλγος, αίσθημα κακουχίας
Παρακλινικές εξετάσεις	
Όχι συχνές	Αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις έχει αναφερθεί εξωπυραμидικό σύνδρομο.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη χορηγείται εκτεταμένα εδώ και πολλά χρόνια, συχνά σε υψηλότερες δόσεις από αυτές που περιέχονται στο Rasitrio. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Σπάνιες	Θρομβοπενία, μερικές φορές με πορφύρα
Πολύ σπάνιες	Ακοκκιοκυτταραιμία, καταστολή του μυελού των οστών, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία
Μη γνωστές	Απλαστική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Υποκαλιαιμία
Συχνές	Υπερουριχαιμία, υπομαγνησιαιμία, υπονατρία
Σπάνιες	Υπερασβεστιαίμια, υπεργλυκαιμία, επιδείνωση της διαβητικής μεταβολικής κατάστασης
Πολύ σπάνιες	Υποχλωριαιμική αλκάλωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Σπάνιες	Κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Σπάνιες	Ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	
Σπάνιες	Μείωση οπτικής οξύτητας
Μη γνωστές	Γlauκώμα κλειστής-γωνίας
Καρδιακές διαταραχές	
Σπάνιες	Καρδιακές αρρυθμίες
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Ορθοστατική υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ σπάνιες	Αναπνευστική δυσχέρεια (συμπεριλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Μειωμένη όρεξη, ήπια ναυτία και έμετος
Σπάνιες	Κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, διάρροια
Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Σπάνιες	Ενδοηπατική χολόσταση, ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Κνίδωση και άλλες μορφές εξανθήματος
Σπάνιες	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας
Πολύ σπάνιες	Δερματικές αντιδράσεις που μοιάζουν με δερματικό ερυθρηματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθρηματώδους λύκου, νεκρωτική αγγειίτιδα και τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Μη γνωστές	Πολύμορφο ερύθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Μη γνωστές Μυϊκός σπασμός

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές Νεφρική δυσλειτουργία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές Ανικανότητα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Μη γνωστές Εξασθένηση, πυρεξία

Παρακλινικές εξετάσεις

Πολύ συχνές Αύξηση στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων

Σπάνιες Γλυκοζουρία

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η πιο πιθανή εκδήλωση της υπερδοσολογίας για το Rasitrio θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση του συνδυασμού της αλισκιρένης, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης.

Με την αλισκιρένη, η πιο πιθανή εκδήλωση της υπερδοσολογίας θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης.

Με την αμλοδιπίνη, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η σημαντική υπερδοσολογία θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανώς αντανακλαστική ταχυκαρδία. Με την αμλοδιπίνη έχει επίσης αναφερθεί σημαντική και δυνητικώς παρατεταμένη συστηματική υπόταση που μπορεί να περιλαμβάνει έως και καταπληξία με θανατηφόρο κατάληξη.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατριαιμία) και αφυδάτωση ως αποτέλεσμα της υπερβολικής διούρησης. Τα συχνότερα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκούς σπασμούς και/ή να εντείνει καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με την παράλληλη χρήση γλυκοσιδών δακτυλίτιδας ή ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Θεραπεία

Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση με το Rasitrio, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική θεραπεία.

Η κλινικά σημαντική υπόταση λόγω υπερδοσολογίας από την αμλοδιπίνη καθιστά αναγκαία την ενεργή καρδιαγγειακή υποστήριξη συμπεριλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των άκρων και προσοχής στον κυκλοφορούντα όγκο υγρών και της αποβολής των ούρων.

Ένα αγγειοσυσπαστικό μπορεί να βοηθήσει στην αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, με την προϋπόθεση ότι δεν αντενδείκνυται η χρήση του. Το ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να αποβεί επωφελές στην προσπάθεια αναστροφής των επιδράσεων αποκλεισμού από διαύλους ασβεστίου.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η πλύση στομάχου μπορεί να βοηθήσει. Σε υγιείς εθελοντές η χρήση άνθρακα έως και 2 ώρες μετά από τη χορήγηση 10 mg αμλοδιπίνης έχει δείξει ότι μειώνει τον ρυθμό απορρόφησης της αμλοδιπίνης.

Εφόσον η αμλοδιπίνη συνδέεται σε υψηλό βαθμό με πρωτεΐνες, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανό να ωφελήσει.

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση, η κάθαρση μέσω αιμοδιύλισης της αλίσκικρένης ήταν χαμηλή (<2% της κάθαρσης μετά από του στόματος λήψη). Συνεπώς, η αιμοδιύλιση δεν είναι ο κατάλληλος τρόπος για την αντιμετώπιση της υπερβολικής έκθεσης με αλίσκικρένη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστολείς ρενίνης; κωδικός ATC C09XA54

Το Rasitrio συνδυάζει τρεις αντιυπερτασικές δραστικές ουσίες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: η αλίσκικρένη ανήκει στην κατηγορία των άμεσων αναστολέων της ρενίνης, η αμλοδιπίνη στην κατηγορία των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και η υδροχλωροθειαζίδη στην κατηγορία των διουρητικών θειαζίδης. Σε συνδυασμό, οι τεκμηριωμένες δράσεις της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, της μεσολαβούμενης από διαύλους ασβεστίου αγγειοδιαστολής και της απέκκρισης χλωριούχου νατρίου οδηγούν σε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι οι αντίστοιχοι διπλοί συνδυασμοί.

Συνδυασμός αλίσκικρένη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση Rasitrio παρείχε κλινικά σημαντικές μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση που διατηρήθηκαν σε ολόκληρο το 24-ωρο διάστημα μεταξύ των δόσεων. Οι μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης για το Rasitrio έναντι κάθε διπλού συνδυασμού παρατηρήθηκαν σε κάθε ώρα, συμπεριλαμβανομένων των πολύ πρωινών ωρών της 24ωρης περιπατητικής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης.

Το Rasitrio μελετήθηκε σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη σε 1.181 ασθενείς, εκ των οποίων 773 ταξινομήθηκαν ως μέτρια υπερτασικοί (msSBP 160-180 mmHg) και 408 ως σοβαρά υπερτασικοί (msSBP >180 mmHg) στην έναρξη. Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών ήταν παχύσαρκοι (49%) και πάνω από 14% του συνολικού πληθυσμού είχε διαβήτη. Στη διάρκεια των πρώτων 4 εβδομάδων διπλά τυφλής θεραπείας, οι ασθενείς έλαβαν τριπλό συνδυασμό αλίσκικρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) ή διπλούς συνδυασμούς αλίσκικρένης/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), αλίσκικρένης/αμλοδιπίνης 150/5 mg (N=282) και αμλοδιπίνης/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αναγκαστική τιτλοποίηση προς υψηλότερες δόσεις μετά από 4 εβδομάδες, για επιπλέον 4 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με αλίσκικρένη/αμλοδιπίνη/HCTZ 300/10/25 mg, αλίσκικρένη/HCTZ 300/25 mg, αλίσκικρένη/αμλοδιπίνη 300/10 mg και αμλοδιπίνη/HCTZ 10/25 mg.

Σε αυτήν τη μελέτη, το Rasitrio σε δόση 300/10/25 mg παρείχε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική), σε σχέση με την έναρξη, κατά 37,9/20,6 mmHg, έναντι 31,4/18,0 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζιδης (300/25 mg) και 30,8/17,0 mmHg με τον συνδυασμό αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης (10/25 mg), σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση. Σε ασθενείς με σοβαρή υπέρταση (SBP $\geq$ 180 mmHg), η μείωση της αρτηριακής πίεσης από την έναρξη για το Rasitrio και τους διπλούς συνδυασμούς αντίστοιχα ήταν 49,5/22,5 mmHg, έναντι 38,1/17,6 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζιδης (300/25 mg) και 39,9/17,8 mmHg με τον συνδυασμό αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης (10/25 mg). Σε έναν υποπληθυσμό 588 ασθενών, στους οποίους ασθενείς >65 ετών αντιπροσωπεύοντουσαν σπάνια και σε αυτούς ασθενείς >75 ετών αντιπροσωπεύοντουσαν ακόμα πιο σπάνια, ο συνδυασμός αλισκιρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης (300/10/25 mg) παρείχε μία μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική), σε σχέση με την έναρξη, κατά 39,7/21,1 mmHg, έναντι 31,3/18,74 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/αμλοδιπίνης (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg με τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζιδης (300/25 mg) και 29,2/16,4 mmHg με τον συνδυασμό αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης (10/25 mg) (ο υποπληθυσμός αποτελείται από ασθενείς χωρίς παρεκκλίνουσες αναγνώσεις, που καθορίζονται ως διαφορά μεταξύ αναγνώσεων συστολικής αρτηριακής πίεσης $\geq$ 10 mmHg στην έναρξη ή στο καταληκτικό σημείο). Η δράση του Rasitrio παρατηρήθηκε ήδη μία εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας. Η δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τον δείκτη μάζας σώματος και σχετιζόμενες με αυξημένο σωματικό βάρος διαταραχές (μεταβολικό σύνδρομο και διαβήτης).

Το Rasitrio συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος (PRA) (-34%), σε σχέση με την έναρξη, ενώ ο διπλός συνδυασμός αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζιδης αύξησε την PRA (+170%). Οι κλινικές συνέπειες των διαφορών στη δράση επί της PRA δεν είναι γνωστές προς το παρόν.

Σε μια ανοιχτή μελέτη ασφάλειας 28 έως 54 εβδομάδων, μετρήθηκε η αποτελεσματικότητα ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο και το Rasitrio σε δόση 300/10/25 mg παρείχε μειώσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική) κατά 37,3/21,8 mmHg στη διάρκεια 28 έως 54 εβδομάδων θεραπείας. Η αποτελεσματικότητα του Rasitrio διατηρήθηκε επί ένα έτος θεραπείας, χωρίς ενδείξεις απώλειας της δράσης.

Σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη 36 εβδομάδων σε ηλικιωμένους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελεγχόταν με αλισκιρένη/HCTZ 300/25 mg (SBP $\geq$ 140 mmHg), κλινικά σημαντική περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκε στο καταληκτικό σημείο των 36 εβδομάδων για τους ασθενείς που έλαβαν Rasitrio σε δόση 300/10/25 mg (από μειώσεις των msSBP/msDBP 15,0/8,6 mmHg την εβδομάδα 22 σε μειώσεις 30,8/14,1 mmHg στο καταληκτικό σημείο των 36 εβδομάδων).

Το Rasitrio έχει χορηγηθεί σε περισσότερους από 1.155 ασθενείς σε ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων 182 ασθενών που έλαβαν θεραπεία επί ένα έτος ή περισσότερο. Η θεραπεία με Rasitrio ήταν καλά ανεκτή σε δόσεις έως 300 mg/10 mg/25 mg με συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών παρόμοια με αυτήν των αντίστοιχων διπλών συνδυασμών, με εξαίρεση τη συμπτωματική υπόταση. Η επίπτωση οποιωνδήποτε ανεπιθύμητων ενεργειών πιθανώς σχετιζόμενων με υπόταση σε μια βραχυχρόνια ελεγχόμενη μελέτη ήταν 4,9% με το Rasitrio έναντι έως 3,7% με τους διπλούς συνδυασμούς. Σε ασθενείς $\geq$ 65 ετών η επίπτωση ήταν 10,2% με το Rasitrio έναντι έως 5,4% με τους διπλούς συνδυασμούς.

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν έδειξε να συσχετίζεται με το φύλο, την ηλικία (με εξαίρεση τη συμπτωματική υπόταση), τον δείκτη μάζας σώματος, τη φυλή ή την εθνικότητα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά ήπιες και παροδικές. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας >75 ετών ή για ασθενείς με μείζονες καρδιαγγειακές συννοσηρότητες. Διακοπή της θεραπείας λόγω κλινικής ανεπιθύμητης ενέργειας σημειώθηκε στο 3,6% των ασθενών που λάμβαναν Rasitrio έναντι 2,4% με τον συνδυασμό αλισκιρένη/αμλοδιπίνη, 0,7% με τον συνδυασμό αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη και 2,7% με τον συνδυασμό αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη.

Αλισκιρένη

Η αλισκιρένη είναι ένας από του στόματος δραστικός, μη πεπτιδικός, ισχυρός και άμεσος εκλεκτικός αναστολέας της ανθρώπινης ρενίνης.

Με την αναστολή του ενζύμου της ρενίνης, η αλισκιρένη αναστέλλει το ΣΡΑΑ στο σημείο της ενεργοποίησης, εμποδίζοντας τη μετατροπή του αγγειοτασινογόνου σε αγγειοτενσίνη I και μειώνοντας τα επίπεδα αγγειοτενσίνης I και αγγειοτενσίνης II. Ενώ άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το ΣΡΑΑ (ΑΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, (ΑΥΑ)) προκαλούν αντισταθμιστική αύξηση στη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος (PRA), η θεραπεία με αλισκιρένη μειώνει την PRA σε υπερτασικούς ασθενείς κατά περίπου 50% με 80%. Παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν όταν η αλισκιρένη συνδυάστηκε με άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα. Προς το παρόν δεν είναι γνωστές οι κλινικές επιπτώσεις από τις διαφορές στην επίδραση στην PRA.

Υπέρταση

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση της αλισκιρένης σε δόσεις των 150 mg και 300 mg παρείχε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση που διατηρήθηκαν σε ολόκληρο το 24-ωρο διάστημα μεταξύ των δόσεων (διατηρώντας το όφελος νωρίς το πρωί), με μέσο όρο του λόγου μεταξύ των μεγίστων και ελαχίστων συγκεντρώσεων για τη διαστολική ανταπόκριση έως και 98% για τη δόση των 300 mg. Το 85% έως 90% της μέγιστης αντιυπερτασικής δράσης παρατηρήθηκε μετά από 2 εβδομάδες. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε κατά τη μακροχρόνια θεραπεία και ήταν ανεξάρτητο της ηλικίας, του φύλου, του δείκτη μάζας σώματος και της εθνικότητας. Η αλισκιρένη έχει μελετηθεί σε 1.864 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, καθώς και σε 426 ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Οι μελέτες μονοθεραπείας με αλισκιρένη έχουν δείξει αντιυπερτασικό αποτέλεσμα συγκρίσιμο με εκείνο άλλων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων συμπεριλαμβανομένων των ΑΜΕΑ και ΑΥΑ. Σε σύγκριση με ένα διουρητικό (υδροχλωροθειαζίδη - HCTZ), η αλισκιρένη 300 mg μείωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 17,0/12,3 mmHg, σε σύγκριση με το 14,4/10,5 mmHg της HCTZ 25 mg μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας.

Μελέτες συνδυαστικής θεραπείας είναι διαθέσιμες για την αλισκιρένη όταν προστίθεται στο διουρητικό υδροχλωροθειαζίδη, στον αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου αμλοδιπίνη και στον β-αποκλειστή ατενολόλη. Αυτοί οι συνδυασμοί ήταν καλά ανεκτοί. Η αλισκιρένη εισάγει ένα αθροιστικό αποτέλεσμα μείωσης της αρτηριακής πίεσης όταν προστίθεται στην υδροχλωροθειαζίδη.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της θεραπείας βασισμένης στην αλισκιρένη συγκρίθηκε με τη θεραπεία βασισμένη στη ραμιπρίλη σε 901 ενήλικες ασθενείς (≥ 65 ετών) με ιδιοπαθή συστολική υπέρταση σε μια μελέτη μη-κατώτερότητας 9-μηνών. Η αλισκιρένη 150 mg ή 300 mg ημερησίως ή η ραμιπρίλη 5 mg ή 10 mg ημερησίως χορηγήθηκαν για 36 εβδομάδες με προαιρετική προσθήκη στη θεραπεία υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg ή 25 mg) την 12η εβδομάδα και αμλοδιπίνης (5 mg ή 10 mg) την 22η εβδομάδα. Κατά την περίοδο 12 εβδομάδων, η μονοθεραπεία με αλισκιρένη μείωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 14,0/5,1 mmHg, σε σύγκριση με αντίστοιχη μείωση με ραμιπρίλη 11,6/3,6 mmHg, το οποίο συμφωνεί με το ότι η αλισκιρένη είναι μη κατώτερη της ραμιπρίλης στις επιλεγμένες δόσεις και οι διαφορές στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν στατιστικά σημαντικές. Η ανοχή ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας, ωστόσο ο βήχας αναφέρθηκε πιο συχνά στην αγωγή με ραμιπρίλη από ότι με αλισκιρένη (14,2% έναντι 4,4%), ενώ η διάρροια ήταν πιο συχνή στην αγωγή με αλισκιρένη από ότι με ραμιπρίλη (6,6% έναντι 5,0%).

Σε μια μελέτη 8-εβδομάδων σε 754 ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερους και ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερους (30%) η αλισκιρένη σε δόσεις των 75 mg, 150 mg και 300 mg παρείχε στατιστικά σημαντική υψηλότερη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μαζί συστολικής και διαστολικής) όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης με τα 300 mg αλισκιρένης σε σύγκριση με τα 150 mg αλισκιρένης. Και οι τρεις δόσεις ήταν καλά ανεκτές στους ηλικιωμένους και υπερήλικες ασθενείς.

Δεν έχουν υπάρξει ενδείξεις υπότασης της πρώτης δόσης και επίδραση στην καρδιακή συχνότητα σε ασθενείς υπό αγωγή σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Υπερβολική υπόταση δεν παρατηρήθηκε συχνά (0,1%) σε ασθενείς με ανεπίπλεκτο υπέρταση, στους οποίους χορηγήθηκε μόνο αλισκιρένη. Η υπόταση ήταν επίσης μη συχνή (<1%) κατά τη συνδυαστική θεραπεία με άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα. Με την παύση της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επέστρεψε σταδιακά στα αρχικά επίπεδα σε μία περίοδο αρκετών εβδομάδων, με καμία ένδειξη φαινομένου αναπήδησης (rebound effect) για την αρτηριακή πίεση ή την PRA.

Σε μια μελέτη 36 εβδομάδων με 820 ασθενείς με ισχαιμική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, δεν διαπιστώθηκαν αλλαγές στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση με την αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα της βασικής θεραπείας, όπως αυτές αξιολογούνται με τον τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας.

Τα συνδυασμένα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, υποτροπιάζουσας καρδιακής προσβολής, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και ανάνηψης σε αιφνίδιο θάνατο ήταν παρόμοια στην ομάδα της αλισκιρένης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, σε ασθενείς που λάμβαναν αλισκιρένη υπήρχε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό υπερκαλιαιμίας, υπότασης και νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η αλισκιρένη αξιολογήθηκε ως προς το καρδιαγγειακό ή/και νεφρικό όφελος σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 8.606 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο (επιβεβαιωμένη από την πρωτεϊνουρία ή/και $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) με ή χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Στους περισσότερους ασθενείς η αρτηριακή πίεση ήταν καλά ελεγχόμενη κατά την έναρξη. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός των καρδιαγγειακών και νεφρικών επιπλοκών.

Σε αυτή τη μελέτη, η αλισκιρένη 300 mg συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο όταν προστέθηκε στην καθιερωμένη θεραπεία η οποία περιελάμβανε είτε έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, είτε έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα επειδή οι συμμετέχοντες ήταν απίθανο να ωφεληθούν από την αλισκιρένη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αναλογία κινδύνου για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της τάξεως του 1,11 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1,00, 1,23, δίπλευρος έλεγχος $p=0,05$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (37,9% έναντι 30,2%). Συγκεκριμένα υπήρξε μια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της νεφρικής δυσλειτουργίας (14,0% έναντι 12,1%), υπερκαλιαιμίας (38,9% έναντι 28,8%), συμβαμάτων σχετιζόμενων με υπόταση (19,7% έναντι 16,2%) και επιβεβαιωμένου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (3,4% έναντι 2,6%) στα καταληκτικά σημεία. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Οι επιδράσεις της αλισκιρένης στη θνησιμότητα και στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα παραμένουν άγνωστες.

Επί του παρόντος δεν διατίθενται μακροχρόνια δεδομένα αποτελεσματικότητας για την αλισκιρένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Δεν αναφέρθηκε καμιά επίδραση στο διάστημα QT σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό και δραστικό φάρμακο μελέτη, χρησιμοποιώντας καθιερωμένη και Holter ηλεκτροκαρδιογραφία.

Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη, που είναι ένα από τα συστατικά του Rasipio, αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και στον αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται στη χάλασή των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, που προκαλεί μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και της αρτηριακής πίεσης. Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται σε σημεία σύνδεσης τόσο των διυδροπυριδινών όσο και ουσιών που δεν ανήκουν στην ομάδα των διυδροπυριδινών.

Οι συσταλτικές διαδικασίες του καρδιακού και αγγειακού λείου μυός εξαρτώνται από την είσοδο των εξωκυττάρων ιόντων ασβεστίου σε αυτά τα κύτταρα διαμέσου συγκεκριμένων διαύλων ιόντων.

Μετά από χορήγηση θεραπευτικών δόσεων σε υπερτασικούς ασθενείς, η αμλοδιπίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή, οδηγώντας σε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και σε όρθια θέση. Αυτές οι μειώσεις της αρτηριακής πίεσης δεν συνοδεύονται από σημαντική μεταβολή της καρδιακής συχνότητας ή των επιπέδων κατεχολαμινών στο πλάσμα με χρόνια χορήγηση.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα συσχετίζονται με το αποτέλεσμα και σε νέους και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι θεραπευτικές δόσεις της αμλοδιπίνης οδήγησαν σε μείωση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων και σε αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της δραστικής νεφρικής ροής πλάσματος, χωρίς μεταβολή του κλάσματος διήθησης ή πρωτεϊνουρία.

Όπως και με άλλους αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, οι αιμοδυναμικές μετρήσεις της καρδιακής λειτουργίας σε ηρεμία και κατά τη διάρκεια άσκησης (ή βηματοδότησης) σε ασθενείς με φυσιολογική κοιλιακή λειτουργία που λαμβάνουν αμλοδιπίνη έχουν δείξει γενικά μικρή αύξηση του καρδιακού δείκτη, χωρίς σημαντική επίδραση στο λόγο dP/dt ή στην τελοδιαστολική πίεση ή τον τελοδιαστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας. Σε αιμοδυναμικές μελέτες, η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετιστεί με αρνητική ινότροπο δράση όταν χορηγήθηκε στο εύρος θεραπευτικών δόσεων σε υγιή ζώα και ανθρώπους, ακόμα και όταν συγχωρηγήθηκε με βήτα αποκλειστές σε ανθρώπους.

Η αμλοδιπίνη δεν μεταβάλλει τη λειτουργία του φλεβοκόμβου ή την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα σε υγιή ζώα ή ανθρώπους. Σε κλινικές μελέτες όπου η αμλοδιπίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βήτα αποκλειστές σε ασθενείς είτε με υπέρταση είτε με στηθάγχη, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις σε ηλεκτροκαρδιογραφικές παραμέτρους.

Η αμλοδιπίνη έχει επιδείξει επωφελείς κλινικές δράσεις σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, αγγειοσπαστική στηθάγχη και αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο.

Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Οι αποκλειστές των διαύλων του ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη θνησιμότητα.

Χρήση σε ασθενείς με υπέρταση

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας, που ονομάζεται Μελέτη Αντιυπερτασικής και Αντλιπιδαιμικής Θεραπείας για την Πρόληψη του Καρδιακού Επεισοδίου (ALLHAT), πραγματοποιήθηκε για να συγκρίνει νεότερες θεραπείες: αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (AMEA) ως θεραπείες πρώτης γραμμής έναντι του διουρητικού θειαζίδης, χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ημέρα στην ήπια έως μέτρια υπέρταση.

Συνολικά 33.357 υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω τυχαιοποιήθηκαν και παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 4,9 ετών. Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου, συμπεριλαμβανομένου του προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (>6 μήνες πριν την ένταξη) ή άλλης τεκμηριωμένης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (συνολικά 51,5%), διαβήτη τύπου 2 (36,1%), υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης - χοληστερόλη <35 mg/dl ή <0,906 mmol/l (11,6%), διάγνωση υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος ή ηχοκαρδιογραφήματος (20,9%), τρέχον κάπνισμα (21,9%).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν σύνθετο και περιελάμβανε θανατηφόρα στεφανιαία νόσο ή μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο κύριο καταληκτικό σημείο μεταξύ της βασισμένης σε αμλοδιπίνη θεραπείας και της βασισμένης σε χλωροθαλιδόνη θεραπείας: σχετικός κίνδυνος (RR) 0,98, 95% CI (0,90-1,07), $p=0,65$. Από τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας (συνιστώσα ενός σύνθετου συνδυασμένου καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της αμλοδιπίνης, σε σύγκριση με την ομάδα της χλωροθαλιδόνης (10,2% έναντι 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52], $p<0,001$). Ωστόσο, υπήρχε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα όλων των αιτιών μεταξύ της βασισμένης σε αμλοδιπίνη θεραπείας και της βασισμένης σε χλωροθαλιδόνη θεραπείας RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02], $p=0,20$.

Υδροχλωροθειαζίδη

Το σημείο δράσης των θειαζιδικών διουρητικών βρίσκεται κυρίως στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια του νεφρού. Έχει φανεί ότι υπάρχει ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας στο νεφρικό φλοιό ως κύριο σημείο δέσμευσης για τη δράση των θειαζιδικών διουρητικών και την αναστολή της μεταφοράς του NaCl στο άπω σωληνάριο. Ο τρόπος δράσης των θειαζιδίων είναι η αναστολή του συμμεταφορέα Na^+Cl^- με τον ανταγωνισμό για το σημείο του Cl^- , επηρεάζοντας, ως εκ τούτου, τους μηχανισμούς επαναρρόφησης ηλεκτρολυτών: άμεσα με την αύξηση της αποβολής νατρίου και χλωρίου σε ένα κατά προσέγγιση ισοδύναμο βαθμό και έμμεσα με αυτή τη διουρητική δράση που μειώνει τον όγκο του πλάσματος με επακόλουθες αυξήσεις της δραστηριότητας της ρενίνης στο πλάσμα, της έκκρισης αλδοστερόνης και της απώλειας καλίου στα ούρα και μια μείωση του καλίου ορού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rasitrio σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ιδιοπαθή υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Συνδυασμός αλισκιρένης/αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης

Μετά από χορήγηση από του στόματος ενός δισκίου σταθερού συνδυασμού αλισκιρένης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις επιτεύχθηκαν για την αλισκιρένη μέσα σε 1-2 ώρες, για την αμλοδιπίνη μέσα σε 8 ώρες και για την υδροχλωροθειαζίδη μέσα σε 2-3 ώρες. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης της αλισκιρένης, της αμλοδιπίνης και της υδροχλωροθειαζίδης μετά από χορήγηση ενός δισκίου σταθερού συνδυασμού είναι παρόμοια με αυτά όταν χορηγούνται οι αντίστοιχες δόσεις ξεχωριστά ως μονοθεραπείες.

Τα αποτελέσματα από μια μελέτη επίδρασης της τροφής στην οποία χρησιμοποιήθηκε πρότυπο γεύμα με υψηλό περιεχόμενο σε λιπαρά με το δισκίο σταθερού συνδυασμού 300/10/25 mg έδειξαν ότι η τροφή μείωσε τον ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης της αλισκιρένης σε παρόμοιο βαθμό με το δισκίο σταθερού συνδυασμού όπως και με τη μονοθεραπεία με αλισκιρένη. Η τροφή δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης ή της υδροχλωροθειαζίδης στο δισκίο σταθερού συνδυασμού.

Αλισκιρένη

Απορρόφηση

Μετά την απορρόφηση από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αλισκιρένης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 1-3 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης είναι περίπου 2-3%. Γεύματα με υψηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν τη C_{max} κατά 85% και την AUC κατά 70%. Σε σταθερή κατάσταση συγκεντρώσεων, τα γεύματα με χαμηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν την C_{max} κατά 76% και την AUC_{0-tau} κατά 67% σε υγιείς άτομα. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 5-7 ημέρες με χορήγηση άπαξ ημερησίως και τα επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 2 φορές μεγαλύτερα απ' ό,τι με την αρχική δόση.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 135 λίτρα, υποδεικνύοντας ότι η αλισκιρένη κατανέμεται εκτεταμένα στον εξωαγγειακό χώρο. Η δέσμευση της αλισκιρένης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μέτρια (47-51%) και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 40 ώρες (εύρος 34-41 ώρες). Η αλισκιρένη απεκκρίνεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία στα κόπρανα (78%). Περίπου 1,4% της συνολικής δόσης από το στόμα μεταβολίζεται. Το ένζυμο το οποίο ευθύνεται για το μεταβολισμό αυτό είναι το CYP3A4. Περίπου 0,6% της δόσης εντοπίζεται στα ούρα μετά τη χορήγηση από το στόμα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η μέση κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 9 l/h.

Γραμμικότητα

Η έκθεση στην αλισκιρένη αυξήθηκε αναλογικά περισσότερο από ό,τι η αύξηση της δόσης. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης στο εύρος 75 με 600 mg, μια αύξηση κατά 2-φορές στη δόση έχει ως αποτέλεσμα αύξηση κατά ~2,3 και 2,6 φορές στην AUC και την C_{max} , αντίστοιχα. Σε σταθερή κατάσταση, η μη-γραμμικότητα μπορεί να είναι πιο έντονη. Δεν έχουν αναγνωριστεί μηχανισμοί υπεύθυνοι για την απόκλιση από τη γραμμικότητα. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι ο κορεσμός των μεταφορέων στο σημείο της απορρόφησης ή στην οδό της ηπατοχολικής κάθαρσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη με αλισκιρένη σε 39 παιδιατρικούς ασθενείς με υπέρταση (ηλικίας 6-17 ετών) σε χορηγούμενες ημερήσιες δόσεις των 2 mg/kg ή 6 mg/kg αλισκιρένης χορηγούμενης ως κοκκία (3,125 mg/δισκίο), οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων. Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν δείχνουν ότι η ηλικία, το σωματικό βάρος ή το φύλο έχει οποιαδήποτε σημαντική επίδραση στην συστηματική έκθεση στην αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.2).

Αμλοδιπίνη

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων μονοθεραπείας αμλοδιπίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αμλοδιπίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 6-12 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 64% και 80%. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την λήψη τροφής.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* με την αμλοδιπίνη έδειξαν ότι το 97,5% περίπου του κυκλοφορούντος φαρμάκου δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται σε εκτεταμένο βαθμό (περίπου το 90%) στο ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες, ενώ το 10% της αρχικής αμλοδιπίνης και το 60% των μεταβολιτών της απεκκρίνονται στα ούρα.

Η απομάκρυνση της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελική ημιζωή για την απομάκρυνση 30 έως 50 ώρες. Τα επίπεδα σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από συνεχή χορήγηση για 7-8 ημέρες.

Γραμμικότητα

Η αμλοδιπίνη παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική όταν χορηγείται στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος μεταξύ 5 mg και 10 mg.

Υδροχλωροθειαζίδη

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης έπεται από μία δόση από το στόμα, είναι ταχεία (T_{max} περίπου 2 ώρες).

Η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης, εάν υπάρχει, έχει ελάχιστη κλινική σημασία. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης είναι 70% μετά από χορήγηση από το στόμα.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 4-8 l/kg. Η κυκλοφορούσα υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του ορού (40-70%), κυρίως τη λευκωματίνη ορού. Η υδροχλωροθειαζίδη συσσωρεύεται ακόμη στα ερυθροκύτταρα σε επίπεδα περίπου τριπλάσια από εκείνα στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία. Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται από το πλάσμα με χρόνο ημίσειας ζωής κατά μέσο όρο 6 έως 15 ώρες κατά την τελική φάση της αποβολής. Δεν υπάρχει καμία αλλαγή στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης με την επαναληπτική δοσολογία και η συσσώρευση είναι ελάχιστη όταν η δόση χορηγείται άπαξ ημερησίως. Υπάρχει ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 95% της απορροφούμενης δόσης που αποβάλλεται ως αναλλοίωτη ουσία στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση συνίσταται από παθητική διήθηση και ενεργή απέκκριση στο νεφρικό σωληνάριο.

Γραμμικότητα

Η αύξηση της μέσης AUC είναι γραμμική και ανάλογη της δόσης στο θεραπευτικό εύρος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Το Rasitrio είναι μία αποτελεσματική, άπαξ ημερησίως χορηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία για ενήλικες ασθενείς, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος και την εθνικότητα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω της ουσίας υδροχλωροθειαζίδης, το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανουρία ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ποικίλους βαθμούς νεφρικής ανεπάρκειας. Η σχετική AUC και $C_{\max}$ της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήταν 0,8 έως 2 φορές υψηλότερες των επιπέδων σε υγιείς ασθενείς μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης και σε σταθερή κατάσταση. Αυτές οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν ωστόσο, δεν σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νεφρικής δυσλειτουργίας. Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δοσολογίας της αλισκιρένης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η αλισκιρένη δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειρωματικής διήθησης (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Η ταυτόχρονη χρήση της αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Χορήγηση μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης των 300 mg αλισκιρένης συνδέθηκε με πολύ μικρές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης (μεταβολή της $C_{\max}$ μικρότερη από 1,2 φορές, αύξηση της AUC έως και 1,6 φορές) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Το χρονοδιάγραμμα της αιμοδιύλισης δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD). Ως εκ τούτου, εάν η χορήγηση της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που λαμβάνουν αιμοκάθαρση θεωρείται αναγκαία, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς. Ωστόσο, η χρήση της αλισκιρένης δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάστηκε σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία.

Όπως αναμένεται για μία ουσία που αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά από τους νεφρούς, η νεφρική λειτουργία έχει μία σημαντική επίδραση στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης. Με την παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι τιμές AUC της υδροχλωροθειαζίδης αυξάνονται και ο ρυθμός απέκκρισης από τα ούρα μειώνεται. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια βαρύτητα νεφρικής δυσλειτουργίας, έχει παρατηρηθεί 3-πλάσια αύξηση στην AUC της υδροχλωροθειαζίδης. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί 8-πλάσια αύξηση στην AUC.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rasitrio αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ηπατική νόσο. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης της αλισκιρένης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης με συνεπακόλουθη αύξηση της AUC κατά 40-60% περίπου. Επομένως, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη συστηματική έκθεση μετά από χορήγηση Rasitrio σε ηλικιωμένους ασθενείς. Όταν χορηγείται μόνη της, η AUC της αλισκιρένης σε ηλικιωμένα άτομα (>65 ετών) είναι 50% υψηλότερη από ότι σε νεαρά άτομα. Ο χρόνος έως την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος για τα ηλικιωμένα και τα νεαρότερα άτομα. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειώνεται, με επακόλουθες αυξήσεις της AUC και της ημίσειας ζωής αποβολής σε ηλικιωμένους ασθενείς. Για το λόγο αυτό, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγείται Rasitrio σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω και αυξημένη προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερους (βλ. παράγραφο 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1).

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης είναι μειωμένη και στους υγιείς και στους υπερτασικούς ηλικιωμένους σε σχέση με νεαρούς υγιείς εθελοντές. Δεν υπάρχουν ειδικά δεδομένα σχετικά με τη δράση της υδροχλωροθειαζίδης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας κάτω των 18 ετών)

Η φαρμακοκινητική του Rasitrio δεν έχει διερευνηθεί. Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη έχει διεξαχθεί σε 74 υπερτασικά παιδιά ηλικίας 1 έως 17 ετών (με 34 ασθενείς ηλικίας 6 έως 12 ετών και 28 ασθενείς ηλικίας 13 έως 17 ετών) που ελάμβαναν αμλοδιπίνη μεταξύ 1,25 και 20 mg χορηγούμενη μία ή δύο φορές την ημέρα. Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 ετών και σε εφήβους 13-17 ετών η τυπική κάθαρση σε από του στόματος λήψη (CL/F) ήταν 22,5 και 27,4 l/hr αντίστοιχα στους άνδρες και 16,4 και 21,3 l/hr αντίστοιχα στις γυναίκες. Παρατηρήθηκε μεγάλη διακύμανση στην έκθεση μεταξύ των ατόμων. Είναι περιορισμένα τα στοιχεία που αναφέρονται σε παιδιά κάτω των 6 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη και αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μη κλινικές μελέτες τοξικότητας μόνο για το Rasitrio, καθώς οι μελέτες αυτές έχουν πραγματοποιηθεί για τα επιμέρους συστατικά.

Τα προφίλ τοξικότητας του συνδυασμού αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης και αλισκιρένης/αμλοδιπίνης έχουν χαρακτηριστεί καλά σε προκλινικές μελέτες. Και οι δύο συνδυασμοί ήταν γενικά καλά ανεκτοί στους αρουραίους. Τα ευρήματα από μελέτες τοξικότητας 2 και 13 εβδομάδων με χορήγηση από του στόματος συμφωνούσαν με αυτά που αφορούσαν στα μεμονωμένα συστατικά.

Αλισκιρένη

Το ενδεχόμενο καρκινογένεσης εκτιμήθηκε σε μία μελέτη διάρκειας 2-ετών με αρουραίους καθώς και σε μία μελέτη διάρκειας 6-μηνών με διαγονιδιακά ποντίκια. Δεν ανιχνεύθηκε πιθανότητα καρκινογένεσης. Ένα αδένωμα του παχέος εντέρου και ένα αδеноκαρκίνωμα του τυφλού εντέρου που καταγράφηκαν σε αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκε δόση 1.500 mg/kg/ημερησίως δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Μολονότι η αλισκιρένη έχει γνωστή πιθανότητα ερεθιστικής δράσης, τα όρια ασφαλείας που ελήφθησαν για ανθρώπους στη δόση των 300 mg κατά τη διάρκεια μίας μελέτης σε υγιείς εθελοντές, κρίθηκαν κατάλληλα σε 9-11-φορές βάσει των συγκεντρώσεων στα κόπρανα ή 6-φορές βάσει των συγκεντρώσεων στο βλεννογόνο σε σύγκριση με τα 250 mg/kg/ημέρα στη μελέτη καρκινογένεσης με αρουραίους.

Η αλισκιρένη δεν εμφάνισε κανένα μεταλλαξιογόνο δυναμικό στις *in vitro* και *in vivo* μελέτες μεταλλαξιογένεσης. Οι δοκιμασίες αυτές περιλάμβαναν *in vitro* δοκιμασίες σε βακτηριακά κύτταρα και κύτταρα θηλαστικών, καθώς και *in vivo* εκτιμήσεις σε αρουραίους.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα με αλισκιρένη δεν αποκάλυψαν κανένα στοιχείο εμβρυϊκής τοξικότητας ή τερατογένεσης σε δόσεις έως και 600 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους ή 100 mg/kg/ημέρα σε κουνέλια. Η γονιμότητα, η προγεννητική και η μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκαν στους αρουραίους σε δόσεις έως και 250 mg/kg/ημέρα. Οι δόσεις αυτές στους αρουραίους οδήγησαν σε συστηματική έκθεση 1 έως 4 και 5 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, από τη μέγιστη προτεινόμενη ανθρώπινη δόση (300 mg).

Μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, του αναπνευστικού ή του καρδιαγγειακού. Ευρήματα κατά τη διάρκεια των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα ήταν σύμφωνα με την πιθανότητα τοπικά ερεθιστικής δράσης ή τις αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις της αλισκιρένης.

Αμλοδιπίνη

Τα δεδομένα για την ασφάλεια της αμλοδιπίνης είναι καλά τεκμηριωμένα, τόσο κλινικά όσο και μη κλινικά.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μελέτες αναπαραγωγής με επίμνες και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, βασισμένη σε mg/kg, παρατηρήθηκαν καθυστέρηση τοκετού, αυξημένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση του εμβρύου και του νεογνού.

Δυσλειτουργία γονιμότητας

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα θηλυκά για 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις μέχρι και 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο των 10 mg, βάσει mg/m²). Σε μία άλλη μελέτη σε αρουραίους κατά την οποία στα αρσενικά χορηγήθηκε βεσυλική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της θυλακο-διεγερτικής ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό της ώριμης σπερματίδας και των κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση

Δεν υπήρχαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια όπου δόθηκε στη διαίτα τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια σε συγκέντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg. Η υψηλότερη δόση (για τους ποντικούς, όμοια, και για τους αρουραίους δύο φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg βάσει mg/m²) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους ποντικούς, αλλά όχι για τους αρουραίους.

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν έδειξαν επιδράσεις του φαρμάκου στα γονίδια ή στο επίπεδο των χρωμοσωμάτων.

* Με βάση το βάρος ασθενούς ίσο με 50 kg.

Υδροχλωροθειαζίδη

Προκλινικές αξιολογήσεις για την υποστήριξη της χορήγησης υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους συμπεριελάμβαναν δοκιμασίες γονιδιατοξικότητας *in vitro* και μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας και καρκινογένεσης σε τρωκτικά. Διατίθενται εκτεταμένα κλινικά δεδομένα για την υδροχλωροθειαζίδη, τα οποία αποτυπώνονται στις σχετικές ενότητες.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα των ποντικών και των αρουραίων οποιουδήποτε φύλου σε μελέτες στις οποίες τα είδη αυτά εκτέθηκαν, μέσω της διατροφής, σε δόσεις έως 100 και 4 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα, πριν το ζευγάρισμα και στη διάρκεια της κύησης. Αυτές οι δόσεις της υδροχλωροθειαζίδης στα ποντίκια και τους αρουραίους αντιπροσωπεύουν 19 και 1,5 φορές, αντίστοιχα, τη μέγιστη συνιστώμενη δόση του ανθρώπου σε βάση mg/m². (Στους υπολογισμούς θεωρείται μια δόση από του στόματος 25 mg/ημέρα και ένας ασθενής βάρους 60 kg.)

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Κροσποβιδόνη
Ποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό
Πυρίτιο, άνυδρο κολλοειδές

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μαύρο (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Ημερολογιακές κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
2 χρόνια

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
2 χρόνια

Ημερολογιακές κυψέλες PA/Alu/PVC - Alu:
18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ημερολογιακές κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
Μονή συσκευασία που περιέχει 14, 28, 56, 98 δισκία

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
Μονή συσκευασία που περιέχει 30, 90 δισκία
Συσκευασία μονάδων δόσης (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχει 56x1 δισκία
Πολλαπλές συσκευασίες μονάδων δόσης (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 98x1 δισκίο (2 συσκευασίες των 49x1)

Ημερολογιακές κυψέλες PA/Alu/PVC - Alu:
Μονή συσκευασία που περιέχει 14, 28, 56 δισκία
Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 98 δισκία (2 συσκευασίες των 49)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/049-060

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Νοεμβρίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Farma S.p.A.

Via Provinciale Schito 131

I 80058 Torre Annunziata/NA

Ιταλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107α παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιοδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

• Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Ο ΚΑΚ θα υποβάλλει την τελική αναφορά της μελέτης ALTITUDE, συμπεριλαμβανομένης της 1-έτους επέκτασης της μελέτης όσον αφορά στην ασφάλεια καλύπτοντας τα αποτελέσματα της φάσης ενεργούς θεραπείας που σχετίζονται με τις 2 διαφορετικές καταληκτικές ημερομηνίες.	31 Οκτωβρίου 2013

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΜΟΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ (διάτρητο blister, μονάδων δόσης)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινενη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg αλίσκινενη (ως αλίσκινενη ημιφουμαρική), 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
56 δισκία
90 δισκία
98 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/001	14 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/009	14 δίσκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/002	28 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/010	28 δίσκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/003	30 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/004	56 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/011	56 δίσκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/007	56 δίσκία (μονά blister μονάδων δόσης PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/005	90 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/006	98 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 98 (2 συσκευασίες των 49 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) - ΧΩΡΙΣ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινενη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg αλίσκινενη (ως αλίσκινενη ημιφουμαρική), 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 2 συσκευασίες, που η κάθε μία περιέχει 49 δισκία.

Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 2 συσκευασίες, που η κάθε μία περιέχει 49x1 δισκίο.

Δε διατίθενται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/012

98 δισκία (2x49, κυψέλες PA/Alu/PVC)

EU/1/11/730/008

98 δισκία (2x49x1, μονά blister, μονάδων δόσης PVC/PCTFE)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 98 (2 συσκευασίες των 49 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) - ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg αλίσκινη (ως αλίσκινη ημιφουμαρική), 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 98 (2 συσκευασίες των 49) δισκία.
Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 98 (2 συσκευασίες των 49x1) δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/012	98 δισκία (2x49, κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/008	98 δισκία (2x49x1, μονά blister, μονάδων δόσης PVC/PCTFE)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTERS (PVC/PCTFE Ή PA/Alu/PVC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκικρένη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTERS (ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΟ) (PVC/PCTFE Ή PA/Alu/PVC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκικρένη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα
Τρίτη
Τετάρτη
Πέμπτη
Παρασκευή
Σάββατο
Κυριακή

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΜΟΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ (διάτρητο blister, μονάδων δόσης)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινενη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλίσκινενη (ως αλίσκινενη ημιφουμαρική), 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
56 δισκία
90 δισκία
98 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/013	14 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/021	14 δίσκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/014	28 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/022	28 δίσκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/015	30 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/016	56 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/023	56 δίσκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/019	56 δίσκία (μονάδες blisters μονάδων δόσης PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/017	90 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/018	98 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 98 (2 συσκευασίες των 49 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) - ΧΩΡΙΣ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινενη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλίσκινενη (ως αλίσκινενη ημιφουμαρική), 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 2 συσκευασίες, που η κάθε μία περιέχει 49 δισκία.

Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 2 συσκευασίες, που η κάθε μία περιέχει 49x1 δισκίο.

Δε διατίθενται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/024	98 δισκία (2x49, κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/020	98 δισκία (2x49x1, μονά blister, μονάδων δόσης PVC/PCTFE)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 98 (2 συσκευασίες των 49 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) - ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλίσκινη (ως αλίσκινη ημιφουμαρική), 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 98 (2 συσκευασίες των 49) δισκία.
Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 98 (2 συσκευασίες των 49x1) δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/024	98 δισκία (2x49, κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/020	98 δισκία (2x49x1, μονά blisters μονάδων δόσης PVC/PCTFE)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTERS (PVC/PCTFE Ή PA/Alu/PVC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινενη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTERS (ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΟ) (PVC/PCTFE Ή PA/Alu/PVC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκικρένη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα
Τρίτη
Τετάρτη
Πέμπτη
Παρασκευή
Σάββατο
Κυριακή

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΜΟΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ (διάτρητο blister, μονάδων δόσης)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινενη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλίσκινενη (ως αλίσκινενη ημιφουμαρική), 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
56 δισκία
90 δισκία
98 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/025	14 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/033	14 δίσκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/026	28 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/034	28 δίσκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/027	30 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/028	56 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/035	56 δίσκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/031	56 δίσκία (μονάδες blisters μονάδων δόσης PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/029	90 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/030	98 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 98 (2 συσκευασίες των 49 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) - ΧΩΡΙΣ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινρη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλίσκινρη (ως αλίσκινρη ημιφουμαρική), 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 2 συσκευασίες, που η κάθε μία περιέχει 49 δισκία.

Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 2 συσκευασίες, που η κάθε μία περιέχει 49x1 δισκίο.

Δε διατίθενται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/036

98 δισκία (2x49, κυψέλες PA/Alu/PVC)

EU/1/11/730/032

98 δισκία (2x49x1, μονά blister, μονάδων δόσης PVC/PCTFE)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 98 (2 συσκευασίες των 49 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) - ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλίσκινη (ως αλίσκινη ημιφουμαρική), 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 98 (2 συσκευασίες των 49) δισκία.
Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 98 (2 συσκευασίες των 49x1) δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/036	98 δισκία (2x49, κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/032	98 δισκία (2x49x1, μονά blisters μονάδων δόσης PVC/PCTFE)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTERS (PVC/PCTFE Ή PA/Alu/PVC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινενη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTERS (ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΟ) (PVC/PCTFE Ή PA/Alu/PVC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκικρένη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα
Τρίτη
Τετάρτη
Πέμπτη
Παρασκευή
Σάββατο
Κυριακή

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΜΟΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ (διάτρητο blister, μονάδων δόσης)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινενη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλίσκινενη (ως αλίσκινενη ημιφουμαρική), 10 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
56 δισκία
90 δισκία
98 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/037	14 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/045	14 δίσκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/038	28 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/046	28 δίσκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/039	30 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/040	56 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/047	56 δίσκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/043	56 δίσκία (μονάδες blisters μονάδων δόσης PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/041	90 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/042	98 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 98 (2 συσκευασίες των 49 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) - ΧΩΡΙΣ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινενη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλίσκινενη (ως αλίσκινενη ημιφουμαρική), 10 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 2 συσκευασίες, που η κάθε μία περιέχει 49 δισκία.

Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 2 συσκευασίες, που η κάθε μία περιέχει 49x1 δισκίο.

Δε διατίθενται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/048	98 δισκία (2x49, κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/044	98 δισκία (2x49x1, μονά blister, μονάδων δόσης PVC/PCTFE)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 98 (2 συσκευασίες των 49 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) - ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλίσκινη (ως αλίσκινη ημιφουμαρική), 10 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 98 (2 συσκευασίες των 49) δισκία.
Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 98 (2 συσκευασίες των 49x1) δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/048	98 δισκία (2x49, κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/044	98 δισκία (2x49x1, μονά blisters μονάδων δόσης PVC/PCTFE)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTERS (PVC/PCTFE Ή PA/Alu/PVC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινενη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTERS (ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΟ) (PVC/PCTFE Ή PA/Alu/PVC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκικρηνή/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα
Τρίτη
Τετάρτη
Πέμπτη
Παρασκευή
Σάββατο
Κυριακή

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΜΟΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ (διάτρητο blister, μονάδων δόσης)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλίσκινη (ως αλίσκινη ημιφουμαρική), 10 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
56 δισκία
90 δισκία
98 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/049	14 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/057	14 δίσκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/050	28 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/058	28 δίσκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/051	30 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/052	56 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/059	56 δίσκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/055	56 δίσκία (μονάδες blisters μονάδων δόσης PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/053	90 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/054	98 δίσκία (κυψέλες PVC/PCTFE)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 98 (2 συσκευασίες των 49 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) - ΧΩΡΙΣ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλίσκινη (ως αλίσκινη ημιφουμαρική), 10 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 2 συσκευασίες, που η κάθε μία περιέχει 49 δισκία.

Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 2 συσκευασίες, που η κάθε μία περιέχει 49x1 δισκίο.

Δε διατίθενται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/060
EU/1/11/730/056

98 δισκία (2x49, κυψέλες PA/Alu/PVC)
98 δισκία (2x49x1, μονά blister, μονάδων δόσης PVC/PCTFE)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 98 (2 συσκευασίες των 49 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) - ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινενη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλίσκινενη (ως αλίσκινενη ημιφουμαρική), 10 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 98 (2 συσκευασίες των 49) δισκία.
Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 98 (2 συσκευασίες των 49x1) δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/730/060	98 δισκία (2x49, κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/056	98 δισκία (2x49x1, μονά blisters μονάδων δόσης PVC/PCTFE)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTERS (PVC/PCTFE Ή PA/Alu/PVC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκινενη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTERS (ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΟ) (PVC/PCTFE Ή PA/Alu/PVC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκικρένη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα
Τρίτη
Τετάρτη
Πέμπτη
Παρασκευή
Σάββατο
Κυριακή

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rasitrio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Rasitrio
3. Πώς να πάρετε το Rasitrio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Rasitrio
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rasitrio και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Rasitrio

Το Rasitrio περιέχει τρεις δραστικές ουσίες που ονομάζονται αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη. Και οι τρεις αυτές ουσίες βοηθούν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής πίεσης (υπέρταση).

- Η αλισκιρένη ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της ρενίνης. Τα φάρμακα αυτά μειώνουν την ποσότητα της αγγειοτενσίνης II που μπορεί να παράγει ο οργανισμός. Η αγγειοτενσίνη II προκαλεί τη σύσπαση των αιμοφόρων αγγείων, γεγονός που αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Η μείωση της ποσότητας της αγγειοτενσίνης II επιτρέπει στα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν, γεγονός που μειώνει την αρτηριακή πίεση.
- Η αμλοδιπίνη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου και τα οποία βοηθούν στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η αμλοδιπίνη προκαλεί τη διαστολή και χάλαση των αιμοφόρων αγγείων, με αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης.
- Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά. Η υδροχλωροθειαζίδη αυξάνει την παραγωγή ούρων, γεγονός που επίσης μειώνει την αρτηριακή πίεση.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει τον φόρτο εργασίας της καρδιάς και των αρτηριών. Εάν αυτό συνεχιστεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να καταστραφούν τα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών, καθώς και να προκληθεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή προσβολή ή νεφρική ανεπάρκεια. Η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης αυτών των διαταραχών.

Ποια είναι η χρήση του Rasitrio

Το Rasitrio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης σε ενήλικους ασθενείς που έχουν ήδη ρυθμίσει την αρτηριακή πίεση τους με αλυσκινίνη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη λαμβανοντάς τα ως ξεχωριστά φάρμακα που χορηγούνται την ίδια χρονική στιγμή. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από τη λήψη ενός δισκίου που περιέχει και τις τρεις ουσίες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζεται προτού πάρετε το Rasitrio

Μην πάρετε το Rasitrio

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αλυσκινίνη, στην αμλοδιπίνη, σε άλλα φάρμακα παράγωγα της διυδροπυριδίνης (γνωστά ως αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου), στην υδροχλωροθειαζίδη, σε φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία θωρακικών λοιμώξεων ή ουρολοιμώξεων) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός, μην λάβετε το Rasitrio και συμβουλευτείτε το γιατρό σας.
 - σε περίπτωση που έχετε παρουσιάσει τις ακόλουθες μορφές αγγειοοιδήματος (δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα):
 - αγγειοοίδημα ενώ παίρνετε αλυσκινίνη,
 - κληρονομικό αγγειοοίδημα,
 - αγγειοοίδημα άγνωστης αιτιολογίας.
 - σε περίπτωση που είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος. (Επίσης είναι καλύτερο να αποφεύγετε το Rasitrio στο ξεκίνημα της εγκυμοσύνης, βλ. παράγραφο Κύηση.)
 - σε περίπτωση που έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
 - σε περίπτωση που έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα.
 - εάν δεν μπορείτε να παράγετε ούρα (ανουρία).
 - εάν τα επίπεδα καλίου στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά παρότι ακολουθείτε αγωγή.
 - εάν τα επίπεδα νατρίου στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά.
 - εάν τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας είναι πολύ υψηλά.
 - εάν έχετε ουρική αρθρίτιδα (κρύσταλλοι ουρικού οξέος στις αρθρώσεις).
 - σε περίπτωση που παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:
 - κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση για την πρόληψη της απόρριψης μοσχευμένου ή για άλλες καταστάσεις, π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα ή ατοπική δερματίτιδα),
 - ιτρακοναζόλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων),
 - κινιδίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού).
 - σε περίπτωση που έχετε σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και λαμβάνετε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
 - ή
 - έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιμπεσαρτάνη, κ.α.
 - σε περίπτωση που έχετε πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση.
 - σε περίπτωση που έχετε υποστεί καταπληξία, συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας.
 - σε περίπτωση που έχετε στένωση της αορτικής καρδιακής βαλβίδας (αορτική στένωση).
 - σε περίπτωση που έχετε εμφανίσει καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξεία καρδιακή προσβολή.
- Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, μην πάρετε το Rasitrio και μιλήστε με τον γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Rasitrio

- σε περίπτωση που πάσχετε από έμετο ή διάρροια ή σε περίπτωση που λαμβάνετε διουρητικό (ένα φάρμακο που αυξάνει την ποσότητα των ούρων που παράγετε).
- σε περίπτωση που έχετε ήδη παρουσιάσει αγγειοοίδημα (δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα). Αν αυτό συμβεί, σταματήστε να παίρνετε το Rasitrio και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- σε περίπτωση που πάσχετε από καρδιακά προβλήματα.
- σε περίπτωση που ακολουθείτε δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε αλάτι.
- σε περίπτωση που η ροή των ούρων σας έχει μειωθεί σημαντικά για 24 ώρες ή περισσότερο ή/και σε περίπτωση που έχετε σοβαρά προβλήματα με τους νεφρούς (π.χ. χρειάζεστε αιμοκάθαρση) συμπεριλαμβανομένης εάν είχατε κάνει μεταμόσχευση νεφρού ή στένωση ή απόφραξη των αρτηριών που παρέχουν αίμα στους νεφρούς σας.
- σε περίπτωση που έχετε νεφρική δυσλειτουργία, ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν το Rasitrio είναι κατάλληλη θεραπεία για εσάς και ενδέχεται να σας συστήσει να σας παρακολουθεί προσεκτικά.
- σε περίπτωση που πάσχετε από προβλήματα με το συκώτι (διαταραγμένη ηπατική λειτουργία).
- σε περίπτωση που έχετε σακχαρώδη διαβήτη (υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα).
- σε περίπτωση που έχετε υψηλό επίπεδο χοληστερόλης ή τριγλυκεριδίων στο αίμα σας.
- σε περίπτωση που πάσχετε από μία νόσο που ονομάζεται ερυθματώδης λύκος (ονομάζεται ακόμη «λύκος» ή «συστηματικός ερυθματώδης λύκος»).
- σε περίπτωση που πάσχετε από αλλεργία ή άσθμα.
- σε περίπτωση που λαμβάνετε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
- ή
- έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη, κ.α.
- σε περίπτωση που είστε 65 ετών ή μεγαλύτεροι (βλ. παράγραφο Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι) παρακάτω).
- σε περίπτωση που παρουσιάζετε σημεία και συμπτώματα όπως μη φυσιολογική δίψα, ξηροστομία, γενική αδυναμία, υπνηλία, ανησυχία, μυϊκό πόνο ή κράμπες, αδυναμία, χαμηλή αρτηριακή πίεση, μειωμένη ποσότητα ούρων, ναυτία, έμετο ή έναν μη φυσιολογικά ταχύ καρδιακό παλμό που μπορεί να υποδεικνύει μία υπερβολική δράση της υδροχλωροθειαζιδής (που περιέχεται στο Rasitrio).
- εάν παρουσιάσετε δερματικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα μετά από έκθεση στον ήλιο.
- εάν αντιμετωπίζετε μείωση στην όραση ή πόνο στα μάτια. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα αύξησης της πίεσης στο μάτι και μπορεί να εμφανισθούν μέσα σε ώρες έως εβδομάδες μετά τη λήψη του Rasitrio. Αυτό αν δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη μείωση της όρασης.
- σε περίπτωση που έχετε στένωση της νεφρικής αρτηρίας (στένωση των αιμοφόρων αγγείων του ενός ή και των δύο νεφρών).
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (έναν τύπο καρδιακής νόσου στην οποία η καρδιά δε μπορεί να στείλει αρκετό αίμα σε όλα τα μέρη του σώματος).

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Rasitrio δεν συνιστάται στο ξεκίνημα της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν λαμβάνεται σε αυτό το στάδιο (βλ. παράγραφο Κύηση).

Παιδιά και έφηβοι

Δεν συνιστάται η χρήση του Rasitrio σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών.

Ηλικιωμένοι

Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είστε 65 ετών ή μεγαλύτεροι επειδή μπορεί να είστε πιο επιρρεπείς σε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με χαμηλή αρτηριακή πίεση (βλ. παράγραφο 4 για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει προσεκτικά εάν το Rasitrio είναι κατάλληλο για εσάς. Εάν είστε 75 ετών ή μεγαλύτεροι, ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί να παρακολουθεί την αρτηριακή σας πίεση πιο συχνά.

Στην πλειονότητα των ασθενών ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, η δόση των 300 mg αλisciρένης δεν κατέδειξε επιπρόσθετο όφελος στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τη δόση των 150 mg.

Άλλα φάρμακα και Rasitrio

Ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μην πάρετε το Rasitrio και μιλήστε με τον γιατρό σας αν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση για την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος ή σε άλλες περιπτώσεις, π.χ. ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ατοπική δερματίτιδα).
- ιτρακοναζόλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των λοιμώξεων από μύκητες).
- κουινιδίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού).
- μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης εάν έχετε σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
 - ή
 - έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη, κ.α.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν χρησιμοποιείτε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- φάρμακα ή ουσίες που αυξάνουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά φάρμακα και ηπαρίνη.
- φάρμακα που μπορεί να μειώσουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας, όπως τα διουρητικά (δισκία για την αποβολή νερού), κορτικοστεροειδή, καθαρτικά, καρβеноξολόνη, αμφοτερικίνη ή η πενικιλίνη.
- φάρμακα που μειώσουν την αρτηριακή πίεση, περιλαμβανομένης της μεθυλντόπα.
- φάρμακα για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, όπως νοραδρεναλίνη ή αδρεναλίνη.
- φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν «πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (*torsades de pointes*)» (ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς), όπως αντιαρρυθμικά (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων) και μερικά αντιψυχωσικά.
- κετοκοναζόλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- βεραπαμίλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, την ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού ή τη θεραπεία της στηθάγχης.
- κλαριθρομυκίνη, τελithρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τα οποία είναι αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων.
- αμιοδαρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού.
- ατορβαστατίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης.
- φουροσεμίδα ή τορσεμίδα, φάρμακα που ανήκουν στον τύπο φαρμάκων που είναι γνωστά ως διουρητικά, τα οποία χρησιμοποιούνται για να αυξήσουν την ποσότητα των ούρων που παράγει ο οργανισμός σας, ενώ επίσης χρησιμοποιούνται και για την αντιμετώπιση ενός ορισμένου τύπου καρδιακού προβλήματος (καρδιακή ανεπάρκεια) ή οιδήματος.

- φάρμακα που μπορεί να μειώσουν την ποσότητα του νατρίου στο αίμα σας, όπως είναι τα αντικαταθλιπτικά, τα αντιψυχωσικά και τα αντιεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη).
- ριφαμπικίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη ή τη θεραπεία των λοιμώξεων.
- βαλσαμόχορτο (St. John's wort) (υπερικόν το διάτρητον), ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για βελτίωση της διάθεσης.
- φάρμακα για την ανακούφιση από τον πόνο όπως μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (αναστολείς Cox-2) (χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα στους ασθενείς άνω των 65 ετών).
- διλτιαζέμη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων.
- ριτοναβίρη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ιογενούς λοίμωξης.
- λίθιο (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων ειδών κατάθλιψης).
- ορισμένα καθαρτικά.
- φάρμακα για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας, όπως η αλλοπουρινόλη.
- διγοξίνη ή άλλες γλυκοσίδες δακτυλίτιδας (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων).
- βιταμίνη D και άλατα ασβεστίου.
- μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
 - ή
 - έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη, κ.α.
- φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού.
- φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη (από του στόματος παράγοντες, όπως μετφορμίνη ή ινσουλίνες).
- φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα, όπως οι β-αποκλειστές και η διαζοξίδη.
- στεροειδή.
- κυτταροτοξικά φάρμακα (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου), όπως μεθοτρεξάτη ή κυκλοφωσφαμίδη.
- φάρμακα για την αρθρίτιδα.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της εξέλκωσης και της φλεγμονής του οισοφάγου (π.χ. καρβενoxολόνη).
- μυοχαλαρωτικά (φάρμακα για τη χαλάρωση των μυών που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων).
- αμανταδίνη (φάρμακο για τη θεραπεία της νόσου του Parkinson, χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ή την πρόληψη ορισμένων ασθενειών που προκαλούνται από ιούς).
- αντιχολινεργικοί παράγοντες (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση μιας ποικιλίας διαταραχών, όπως γαστρεντερικοί σπασμοί, σπασμός της ουροδόχου κύστης, άσθμα, νόσος από μετακινήσεις, μυϊκοί σπασμοί, νόσος του Parkinson και ως βοήθημα σε αναισθησία).
- χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη ή άλλες ρητίνες (ουσίες που χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων λιπιδίων στο αίμα).
- οινόπνευμα, υπνωτικά χάπια και αναισθητικά (φάρμακα που επιτρέπουν σε ασθενείς να υποβληθούν σε χειρουργείο και λοιπές διαδικασίες).
- σκιαγραφικά μέσα ιωδίου (παράγοντες που χρησιμοποιούνται για απεικονιστικές εξετάσεις).

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση σας και/ή να σας πει να λάβετε άλλες προφυλάξεις αν παίρνετε ένα από τα παρακάτω φάρμακα:

- φουροσεμίδη ή τορασεμίδη, φάρμακα που ανήκουν στον τύπο φαρμάκων που είναι γνωστά ως διουρητικά, τα οποία χρησιμοποιούνται για να αυξήσουν την ποσότητα των ούρων που παράγει ο οργανισμός σας, ενώ επίσης χρησιμοποιούνται και για την αντιμετώπιση ενός ορισμένου τύπου καρδιακού προβλήματος (καρδιακή ανεπάρκεια) ή οιδήματος
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων, όπως η κετοконаζόλη, η αμφοτερικίνη ή η πενικιλίνη G.

Το Rasitrio με τροφές και ποτά

Θα πρέπει να λαμβάνεται αυτό το φάρμακο με ένα ελαφρύ γεύμα άπαξ ημερησίως, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ.

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης που περιέχεται στο Rasitrio, εάν πείτε αλκοόλ ενώ λαμβάνετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο, μπορεί να έχετε αυξημένο αίσθημα ζάλης όταν είστε όρθιοι, ειδικά όταν σηκώνεστε από καθιστή θέση.

Κύηση

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος (βλ. παράγραφο Μην πάρετε το Rasitrio). Εάν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, σταματήστε αμέσως να το παίρνετε και ενημερώστε το γιατρό σας. Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Κανονικά ο γιατρός σας θα σας συστήσει να σταματήσετε να παίρνετε το Rasitrio πριν μείνετε έγκυος και θα σας συστήσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Rasitrio. Το Rasitrio δεν συνιστάται στα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν χρησιμοποιείται μετά τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να ξεκινήσετε θηλασμό. Δεν συνιστάται το Rasitrio σε μητέρες που θηλάζουν. Εάν επιθυμείτε να θηλάσετε ο γιατρός σας θα επιλέξει άλλη θεραπεία για σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Αυτό το φάρμακο μπορεί να σας κάνει να νιώσετε ζάλη. Εάν αισθανθείτε αυτό το σύμπτωμα, να μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανές.

3. Πώς να πάρετε το Rasitrio

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας και μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δόση. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνήθης δόση του Rasitrio είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Τρόπος χορήγησης

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο με λίγο νερό. Πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rasitrio από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε παρά πολλά δισκία Rasitrio, συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειάζεστε ιατρική φροντίδα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rasitrio

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση αυτού του φαρμάκου, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε και μετά πάρτε την επόμενη δόση σας στη συνηθισμένη ώρα. Εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση σας, απλώς πάρτε την τη συνήθη ώρα. **Μην** πάρετε διπλή δόση (δύο δισκία μαζί) για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, ακόμη κι εάν αισθάνεστε καλά (εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας).

Άτομα με υψηλή αρτηριακή πίεση συχνά δεν αισθάνονται συμπτώματα. Αρκετοί μπορεί να νιώθουν φυσιολογικά. Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε το φάρμακο αυτό σύμφωνα με τις συμβουλές του γιατρού σας, ώστε να έχετε τα καλύτερα αποτελέσματα και να μειώσετε τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Τηρείτε τα ραντεβού με το γιατρό σας, ακόμα κι αν αισθάνεστε καλά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Μπορεί να χρειάζεται να διακόψετε το Rasitrio.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί για το Rasitrio είναι:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- ζάλη
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- οίδημα των χεριών, των αστραγάλων και των ποδιών (περιφερικό οίδημα).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν εμφανίσετε τα παρακάτω στην αρχή της θεραπείας σας:

Στην αρχή της θεραπείας με Rasitrio μπορεί να παρατηρηθεί λιποθυμία και/ή ελαφριά ζάλη που συνδέεται με χαμηλή αρτηριακή πίεση. Ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι είναι πιο επιρρεπείς σε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με χαμηλή αρτηριακή πίεση. Σε κλινικές μελέτες χαμηλή αρτηριακή πίεση παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν Rasitrio σε σχέση με εκείνους που λαμβάνουν μόνο έναν συνδυασμό αλυσκινικής/αμλοδιπίνης, αλυσκινικής/υδροχλωροθειαζίδης ή αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης (βλ. παράγραφο 2).

Οι παρακάτω, πιθανώς σοβαρές, ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με φάρμακα που περιέχουν μόνο αλυσκινική, μόνο αμλοδιπίνη ή μόνο υδροχλωροθειαζίδη.

Αλυσκινική

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές (μη γνωστή συχνότητα):

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα). **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας, εάν συμβεί οτιδήποτε από τα παρακάτω:**

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση με συμπτώματα όπως εξάνθημα, κνησμός, οίδημα στο πρόσωπο ή στα χείλη ή στη γλώσσα, δυσκολία στην αναπνοή, ζάλη.
- Ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα ή κιτρίνισμα δέρματος και ματιών (σημεία ηπατικής διαταραχής).

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- ζάλη.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- δερματικό εξάνθημα (μπορεί επίσης να είναι σημάδι αλλεργικών αντιδράσεων ή αγγειοοίδημα - βλ. «Σπάνιες» ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω)
- προβλήματα στα νεφρά συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (σοβαρά μειωμένη παραγωγή ούρων)
- οίδημα στα χέρια, στους αστραγάλους ή στα πόδια (περιφερικό οίδημα)
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (τοξική επιδερμική νεκρόλυση ή/και αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου – κοκκίνισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, στα μάτια ή στο στόμα, απολέπιση του δέρματος, πυρετός)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- αίσθημα παλμών
- βήχας
- εξάνθημα με κνησμό (κνίδωση)
- ηπατικά ένζυμα αυξημένα.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση)
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)
- αγγειοοίδημα (συμπτώματα στα οποία περιλαμβάνεται δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα, ζάλη)
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα
- κοκκίνισμα του δέρματος (ερύθυμα).

Αμλοδιπίνη

Σε ασθενείς που λάμβαναν αμλοδιπίνη μόνο, έχουν αναφερθεί οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- υπνηλία
- ζάλη
- πονοκέφαλος (ειδικά στην αρχή της θεραπείας)
- εξάνθεις
- κοιλιακός πόνος
- ναυτία
- οίδημα στους αστραγάλους
- οίδημα
- κούραση
- αίσθημα παλμών (συναίσθηση των χτύπων της καρδιάς σας).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- αϋπνία
- μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους)
- κατάθλιψη
- τρέμουλο
- διαταραγμένη αίσθηση της γεύσης
- αιφνίδια, προσωρινή απώλεια της συνείδησης
- μειωμένη δερματική ευαισθησία
- μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα
- διαταραχή της όρασης (συμπεριλαμβανομένης της διπλής όρασης (διπλωπίας))
- κουδούνισμα στα αυτιά

- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- λαχάνιασμα
- ρινική καταρροή
- έμετος
- στομαχική ενόχληση μετά από γεύμα
- αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης διάρροιας και δυσκοιλιότητας)
- ξηροστομία
- τριχόπτωση
- κοκκίνισμα του δέρματος
- δυσχρωμία του δέρματος
- υπερβολική εφίδρωση
- κνησμός, εξάνθημα
- γενικευμένο εξάνθημα
- πόνος στις αρθρώσεις
- μυϊκός πόνος
- μυϊκές κράμπες
- πόνος στην πλάτη
- διαταραχές της ούρησης
- ούρηση τη νύχτα
- συχνή ούρηση
- ανικανότητα
- διόγκωση του στήθους στους άνδρες
- θωρακικός πόνος
- αδυναμία
- πόνος
- αδιαθεσία
- αύξηση σωματικού βάρους
- μείωση σωματικού βάρους.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- σύγχυση.

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων
- αλλεργική αντίδραση με συμπτώματα όπως εξάνθημα, κνησμό, δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, ζάλη
- υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- αυξημένη μυϊκή δυσκαμψία και αδυναμία έκτασης (τεντώματος)
- αίσθηση μούδιασματος ή μυρμηκίασης με αίσθηση καύσου στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών
- καρδιακό επεισόδιο
- ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- βήχας
- έντονος πόνος στο άνω μέρος του στομάχου
- φλεγμονή της εσωτερικής επικάλυψης του στομάχου
- αιμορραγία, πόνος στα ούλα ή διόγκωση των ούλων
- φλεγμονή του ήπατος
- ηπατική διαταραχή η οποία μπορεί να εμφανιστεί μαζί με κίτρινο χρώμα στο δέρμα και τα μάτια ή σκούρο χρώμα στα ούρα
- παθολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας
- αγγειοοίδημα (δυσκολίες στην αναπνοή ή την κατάποση ή οίδημα του προσώπου, των χεριών και των ποδιών, των οφθαλμών, των χειλών ή/και της γλώσσας)

- δερματική αντίδραση με κοκκίνισμα και ξεφλούδισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, τα μάτια ή το στόμα, ξηροδερμία, εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα
- δερματικό εξάνθημα με νιφάδες ή απολέπιση, εξάνθημα, ερυθρότητα δέρματος, εμφάνιση φυσαλίδων στα χείλη, στους οφθαλμούς ή το στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, πυρετός
- οίδημα κυρίως στο πρόσωπο και τον φάρυγγα
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο.

Υδροχλωροθειαζίδη

Σε ασθενείς που λάμβαναν υδροχλωροθειαζίδη μόνο, έχουν αναφερθεί οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο η συχνότητα δε μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο του καλίου στο αίμα
- αύξηση των λιπιδίων στο αίμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- υψηλό επίπεδο του ουρικού οξέος στο αίμα
- χαμηλό επίπεδο μαγνησίου στο αίμα
- χαμηλό επίπεδο νατρίου στο αίμα
- ζάλη, λιποθυμία σε όρθια στάση
- μειωμένη όρεξη
- ναυτία και έμετος
- εξάνθημα με φαγούρα και άλλοι τύποι εξανθήματος
- ανικανότητα για την επίτευξη ή τη διατήρηση στύσης.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων (μερικές φορές με αιμορραγία ή μώλωπες κάτω από το δέρμα)
- υψηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα
- υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- επιδείνωση της διαβητικής μεταβολικής κατάστασης
- κακή διάθεση (κατάθλιψη)
- διαταραχές ύπνου
- ζάλη
- πονοκέφαλος
- αίσθημα μούδιασματος ή μούδιασμα
- διαταραχή της όρασης
- ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- κοιλιακή δυσφορία
- δυσκοιλιότητα
- διάρροια
- ηπατικές διαταραχές που μπορεί να παρουσιαστούν μαζί με κίτρινο δέρμα και οφθαλμούς
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο
- σάκχαρο στα ούρα.

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)

- πυρετός, πονόλαιμος ή έλκη στο στόμα, πιο συχνές λοιμώξεις (έλλειψη ή χαμηλό επίπεδο λευκοκυττάρων)
- ωχρό δέρμα, κόπωση, δυσκολία στην αναπνοή, σκουρόχρωμα ούρα (αιμολυτική αναιμία)
- εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, ζάλη (αντιδράσεις υπερευαισθησίας)
- σύγχυση, κούραση, μυϊκές συσπάσεις και σπασμοί, γρήγορη αναπνοή (υποχλωραιμική αλκάλωση)
- δυσκολία στην αναπνοή με πυρετό, βήχα και συριγμό, λαχάνιασμα (αναπνευστική δυσχέρεια συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και του πνευμονικού οιδήματος)
- ισχυρός πόνος στο πάνω μέρος της κοιλιάς (παγκρεατίτιδα)

- εξάνθημα στο πρόσωπο, πόνος στις αρθρώσεις, μυϊκή διαταραχή, πυρετός (ερυθηματώδης λύκος)
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων με συμπτώματα όπως εξάνθημα, ιώδεις-κόκκινες κηλίδες, πυρετός (αγγειίτιδα)
- σοβαρή δερματοπάθεια που προκαλεί εξάνθημα, ερυθροδερμία, φλύκταινες στα χείλη, τους οφθαλμούς ή το στόμα, απολέπιση δέρματος, πυρετό (τοξική επιδερμική νεκρόλυση).

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- αδυναμία
- μώλωπες και συχνές λοιμώξεις (απλαστική αναιμία)
- μείωση στην όραση ή πόνος στα μάτια σας, λόγω της υψηλής πίεσης (πιθανά συμπτώματα του οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας)
- σοβαρή δερματική νόσος που προκαλεί εξάνθημα, κοκκίνισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, τα μάτια ή το στόμα, απολέπιση του δέρματος, πυρετός (πολύμορφο ερύθημα)
- μυϊκός σπασμός
- σοβαρά μειωμένη παραγωγή ούρων (πιθανά σημεία νεφρικής διαταραχής ή νεφρικής ανεπάρκειας), αδυναμία (εξασθένιση)
- πυρετός.

Εάν κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνεται σοβαρή, ενημερώστε το γιατρό σας. Ίσως χρειαστεί να διακόψετε το Rasitrio.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

5. Πως να φυλάσσεται το Rasitrio

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ/EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε τα δισκία Rasitrio στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από την υγρασία και το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rasitrio

- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg περιέχει 150 mg αλίσκινη (ως ημιφουμαρική), 5 mg αμλοδιπίνη (ως βεσυλική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης. Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, κροσποβιδόνη, ποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό, πυρίτιο άνυδρο κολλοειδές, υπρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο μαύρο (E172).

Εμφάνιση του Rasitrio και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg είναι βιολετί-άσπρου χρώματος, ωοειδή δισκία, με εντυπωμένο το «YIY» στη μία πλευρά και το «NVR» στην άλλη.

Το Rasitrio διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 14, 28, 56, 98 δισκία σε ημερολογιακά blisters. Επίσης διατίθεται σε πολλαπλές συσκευασίες των 98 δισκίων (2 συσκευασίες των 49) σε ημερολογιακά blisters.

Το Rasitrio διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 30 ή 90 δισκία σε blisters.
Το Rasitrio διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 56x1 δισκίο σε διάτρητο blister μονάδων δόσης.
Επίσης διατίθεται σε πολλαπλές συσκευασίες των 98x1 δισκίων (2 συσκευασίες των 49x1) σε διάτρητο blister μονάδων δόσης.

Μπορεί να μη διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rasitrio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Rasitrio
3. Πώς να πάρετε το Rasitrio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Rasitrio
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rasitrio και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Rasitrio

Το Rasitrio περιέχει τρεις δραστικές ουσίες που ονομάζονται αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη. Και οι τρεις αυτές ουσίες βοηθούν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής πίεσης (υπέρταση).

- Η αλισκιρένη ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της ρενίνης. Τα φάρμακα αυτά μειώνουν την ποσότητα της αγγιοτενσίνης II που μπορεί να παράγει ο οργανισμός. Η αγγιοτενσίνη II προκαλεί τη σύσπαση των αιμοφόρων αγγείων, γεγονός που αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Η μείωση της ποσότητας της αγγιοτενσίνης II επιτρέπει στα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν, γεγονός που μειώνει την αρτηριακή πίεση.
- Η αμλοδιπίνη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου και τα οποία βοηθούν στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η αμλοδιπίνη προκαλεί τη διαστολή και χάλαση των αιμοφόρων αγγείων, με αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης.
- Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά. Η υδροχλωροθειαζίδη αυξάνει την παραγωγή ούρων, γεγονός που επίσης μειώνει την αρτηριακή πίεση.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει τον φόρτο εργασίας της καρδιάς και των αρτηριών. Εάν αυτό συνεχιστεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να καταστραφούν τα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών, καθώς και να προκληθεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή προσβολή ή νεφρική ανεπάρκεια. Η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης αυτών των διαταραχών.

Ποια είναι η χρήση του Rasitrio

Το Rasitrio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης σε ενήλικους ασθενείς που έχουν ήδη ρυθμίσει την αρτηριακή πίεση τους με αλυσκινίνη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη λαμβανοντάς τα ως ξεχωριστά φάρμακα που χορηγούνται την ίδια χρονική στιγμή. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από τη λήψη ενός δισκίου που περιέχει και τις τρεις ουσίες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζεται προτού πάρετε το Rasitrio

Μην πάρετε το Rasitrio

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αλυσκινίνη, στην αμλοδιπίνη, σε άλλα φάρμακα παράγωγα της διυδροπυριδίνης (γνωστά ως αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου), στην υδροχλωροθειαζίδη, σε φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία θωρακικών λοιμώξεων ή ουρολοιμώξεων) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός, μην λάβετε το Rasitrio και συμβουλευτείτε το γιατρό σας.
 - σε περίπτωση που έχετε παρουσιάσει τις ακόλουθες μορφές αγγειοοιδήματος (δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα):
 - αγγειοοίδημα ενώ παίρνετε αλυσκινίνη,
 - κληρονομικό αγγειοοίδημα,
 - αγγειοοίδημα άγνωστης αιτιολογίας.
 - σε περίπτωση που είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος. (Επίσης είναι καλύτερο να αποφεύγετε το Rasitrio στο ξεκίνημα της εγκυμοσύνης, βλ. παράγραφο Κύηση.)
 - σε περίπτωση που έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
 - σε περίπτωση που έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα.
 - εάν δεν μπορείτε να παράγετε ούρα (ανουρία).
 - εάν τα επίπεδα καλίου στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά παρότι ακολουθείτε αγωγή.
 - εάν τα επίπεδα νατρίου στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά.
 - εάν τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας είναι πολύ υψηλά.
 - εάν έχετε ουρική αρθρίτιδα (κρύσταλλοι ουρικού οξέος στις αρθρώσεις).
 - σε περίπτωση που παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:
 - κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση για την πρόληψη της απόρριψης μοσχευμένου ή για άλλες καταστάσεις, π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα ή ατοπική δερματίτιδα),
 - ιτρακοναζόλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων),
 - κινιδίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού).
 - σε περίπτωση που έχετε σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και λαμβάνετε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
 - ή
 - έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιμπεσαρτάνη, κ.α.
 - σε περίπτωση που έχετε πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση.
 - σε περίπτωση που έχετε υποστεί καταπληξία, συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας.
 - σε περίπτωση που έχετε στένωση της αορτικής καρδιακής βαλβίδας (αορτική στένωση).
 - σε περίπτωση που έχετε εμφανίσει καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξεία καρδιακή προσβολή.
- Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, μην πάρετε το Rasitrio και μιλήστε με τον γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Rasitrio

- σε περίπτωση που πάσχετε από έμετο ή διάρροια ή σε περίπτωση που λαμβάνετε διουρητικό (ένα φάρμακο που αυξάνει την ποσότητα των ούρων που παράγετε).
- σε περίπτωση που έχετε ήδη παρουσιάσει αγγειοοίδημα (δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα). Αν αυτό συμβεί, σταματήστε να παίρνετε το Rasitrio και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- σε περίπτωση που πάσχετε από καρδιακά προβλήματα.
- σε περίπτωση που ακολουθείτε δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε αλάτι.
- σε περίπτωση που η ροή των ούρων σας έχει μειωθεί σημαντικά για 24 ώρες ή περισσότερο ή/και σε περίπτωση που έχετε σοβαρά προβλήματα με τους νεφρούς (π.χ. χρειάζεστε αιμοκάθαρση) συμπεριλαμβανομένης εάν είχατε κάνει μεταμόσχευση νεφρού ή στένωση ή απόφραξη των αρτηριών που παρέχουν αίμα στους νεφρούς σας.
- σε περίπτωση που έχετε νεφρική δυσλειτουργία, ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν το Rasitrio είναι κατάλληλη θεραπεία για εσάς και ενδέχεται να σας συστήσει να σας παρακολουθεί προσεκτικά.
- σε περίπτωση που πάσχετε από προβλήματα με το συκώτι (διαταραγμένη ηπατική λειτουργία).
- σε περίπτωση που έχετε σακχαρώδη διαβήτη (υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα).
- σε περίπτωση που έχετε υψηλό επίπεδο χοληστερόλης ή τριγλυκεριδίων στο αίμα σας.
- σε περίπτωση που πάσχετε από μία νόσο που ονομάζεται ερυθματώδης λύκος (ονομάζεται ακόμη «λύκος» ή «συστηματικός ερυθματώδης λύκος»).
- σε περίπτωση που πάσχετε από αλλεργία ή άσθμα.
- σε περίπτωση που λαμβάνετε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
 - ή
 - έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη, κ.α.
- σε περίπτωση που είστε 65 ετών ή μεγαλύτεροι (βλ. παράγραφο Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι) παρακάτω).
- σε περίπτωση που παρουσιάζετε σημεία και συμπτώματα όπως μη φυσιολογική δίψα, ξηροστομία, γενική αδυναμία, υπνηλία, ανησυχία, μυϊκό πόνο ή κράμπες, αδυναμία, χαμηλή αρτηριακή πίεση, μειωμένη ποσότητα ούρων, ναυτία, έμετο ή έναν μη φυσιολογικά ταχύ καρδιακό παλμό που μπορεί να υποδεικνύει μία υπερβολική δράση της υδροχλωροθειαζίδης (που περιέχεται στο Rasitrio).
- εάν παρουσιάσετε δερματικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα μετά από έκθεση στον ήλιο.
- εάν αντιμετωπίζετε μείωση στην όραση ή πόνο στα μάτια. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα αύξησης της πίεσης στο μάτι και μπορεί να εμφανισθούν μέσα σε ώρες έως εβδομάδες μετά τη λήψη του Rasitrio. Αυτό αν δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη μείωση της όρασης.
- σε περίπτωση που έχετε στένωση της νεφρικής αρτηρίας (στένωση των αιμοφόρων αγγείων του ενός ή και των δύο νεφρών).
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (έναν τύπο καρδιακής νόσου στην οποία η καρδιά δε μπορεί να στείλει αρκετό αίμα σε όλα τα μέρη του σώματος).

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Rasitrio δεν συνιστάται στο ξεκίνημα της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν λαμβάνεται σε αυτό το στάδιο (βλ. παράγραφο Κύηση).

Παιδιά και έφηβοι

Δεν συνιστάται η χρήση του Rasitrio σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών.

Ηλικιωμένοι

Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είστε 65 ετών ή μεγαλύτεροι επειδή μπορεί να είστε πιο επιρρεπείς σε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με χαμηλή αρτηριακή πίεση (βλ. παράγραφο 4 για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει προσεκτικά εάν το Rasitrio είναι κατάλληλο για εσάς. Εάν είστε 75 ετών ή μεγαλύτεροι, ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί να παρακολουθεί την αρτηριακή σας πίεση πιο συχνά.

Στην πλειονότητα των ασθενών ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, η δόση των 300 mg αλisciκρένης δεν κατέδειξε επιπρόσθετο όφελος στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τη δόση των 150 mg.

Άλλα φάρμακα και Rasitrio

Ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μην πάρετε το Rasitrio και μιλήστε με τον γιατρό σας αν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση για την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος ή σε άλλες περιπτώσεις, π.χ. ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ατοπική δερματίτιδα).
- ιτρακοναζόλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των λοιμώξεων από μύκητες).
- κουινιδίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού).
- μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης εάν έχετε σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
 - ή
 - έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη, κ.α.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν χρησιμοποιείτε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- φάρμακα ή ουσίες που αυξάνουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά φάρμακα και ηπαρίνη.
- φάρμακα που μπορεί να μειώσουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας, όπως τα διουρητικά (δισκία για την αποβολή νερού), κορτικοστεροειδή, καθαρτικά, καρβеноξολόνη, αμφοτερικίνη ή η πενικιλίνη.
- φάρμακα που μειώσουν την αρτηριακή πίεση, περιλαμβανομένης της μεθυλντόπα.
- φάρμακα για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, όπως νοραδρεναλίνη ή αδρεναλίνη.
- φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν «πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (*torsades de pointes*)» (ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς), όπως αντιαρρυθμικά (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων) και μερικά αντιψυχωσικά.
- κετοκοναζόλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- βεραπαμίλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, την ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού ή τη θεραπεία της στηθάγχης.
- κλαριθρομυκίνη, τελithρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τα οποία είναι αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων.
- αμιοδαρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού.
- ατορβαστατίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης.
- φουροσεμίδα ή τορσεμίδα, φάρμακα που ανήκουν στον τύπο φαρμάκων που είναι γνωστά ως διουρητικά, τα οποία χρησιμοποιούνται για να αυξήσουν την ποσότητα των ούρων που παράγει ο οργανισμός σας, ενώ επίσης χρησιμοποιούνται και για την αντιμετώπιση ενός ορισμένου τύπου καρδιακού προβλήματος (καρδιακή ανεπάρκεια) ή οιδήματος.

- φάρμακα που μπορεί να μειώσουν την ποσότητα του νατρίου στο αίμα σας, όπως είναι τα αντικαταθλιπτικά, τα αντιψυχωσικά και τα αντιεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη).
- ριφαμπικίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη ή τη θεραπεία των λοιμώξεων.
- βαλσαμόχορτο (St. John's wort) (υπερικόν το διάτρητον), ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για βελτίωση της διάθεσης.
- φάρμακα για την ανακούφιση από τον πόνο όπως μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (αναστολείς Cox-2) (χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα στους ασθενείς άνω των 65 ετών).
- διλτιαζέμη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων.
- ριτοναβίρη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ιογενούς λοίμωξης.
- λίθιο (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων ειδών κατάθλιψης).
- ορισμένα καθαρτικά.
- φάρμακα για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας, όπως η αλλοπουρινόλη.
- διγοξίνη ή άλλες γλυκοσίδες δακτυλίτιδας (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων).
- βιταμίνη D και άλατα ασβεστίου.
- μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
 - ή
 - έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη, κ.α.
- φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού.
- φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη (από του στόματος παράγοντες, όπως μετφορμίνη ή ινσουλίνες).
- φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα, όπως οι β-αποκλειστές και η διαζοξίδη.
- στεροειδή.
- κυτταροτοξικά φάρμακα (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου), όπως μεθοτρεξάτη ή κυκλοφωσφαμίδη.
- φάρμακα για την αρθρίτιδα.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της εξέλκωσης και της φλεγμονής του οισοφάγου (π.χ. καρβενoxολόνη).
- μυοχαλαρωτικά (φάρμακα για τη χαλάρωση των μυών που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων).
- αμανταδίνη (φάρμακο για τη θεραπεία της νόσου του Parkinson, χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ή την πρόληψη ορισμένων ασθενειών που προκαλούνται από ιούς).
- αντιχολινεργικοί παράγοντες (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ποικιλίας διαταραχών, όπως γαστρεντερικοί σπασμοί, σπασμός της ουροδόχου κύστης, άσθμα, νόσος από μετακινήσεις, μυϊκοί σπασμοί, νόσος του Parkinson και ως βοήθημα σε αναισθησία).
- χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη ή άλλες ρητίνες (ουσίες που χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων λιπιδίων στο αίμα).
- οινόπνευμα, υπνωτικά χάπια και αναισθητικά (φάρμακα που επιτρέπουν σε ασθενείς να υποβληθούν σε χειρουργείο και λοιπές διαδικασίες).
- σκιαγραφικά μέσα ιωδίου (παράγοντες που χρησιμοποιούνται για απεικονιστικές εξετάσεις).

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση σας και/ή να σας πει να λάβετε άλλες προφυλάξεις αν παίρνετε ένα από τα παρακάτω φάρμακα:

- φουροσεμίδη ή τορασεμίδη, φάρμακα που ανήκουν στον τύπο φαρμάκων που είναι γνωστά ως διουρητικά, τα οποία χρησιμοποιούνται για να αυξήσουν την ποσότητα των ούρων που παράγει ο οργανισμός σας, ενώ επίσης χρησιμοποιούνται και για την αντιμετώπιση ενός ορισμένου τύπου καρδιακού προβλήματος (καρδιακή ανεπάρκεια) ή οιδήματος.
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων, όπως η κετοκοναζόλη, η αμοφερικίνη ή η πενικιλίνη G.

Το Rasitrio με τροφές και ποτά

Θα πρέπει να λαμβάνεται αυτό το φάρμακο με ένα ελαφρύ γεύμα άπαξ ημερησίως, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ.

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης που περιέχεται στο Rasitrio, εάν πείτε αλκοόλ ενώ λαμβάνετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο, μπορεί να έχετε αυξημένο αίσθημα ζάλης όταν είστε όρθιοι, ειδικά όταν σηκώνεστε από καθιστή θέση.

Κύηση

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος (βλ. παράγραφο Μην πάρετε το Rasitrio). Εάν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, σταματήστε αμέσως να το παίρνετε και ενημερώστε το γιατρό σας. Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Κανονικά ο γιατρός σας θα σας συστήσει να σταματήσετε να παίρνετε το Rasitrio πριν μείνετε έγκυος και θα σας συστήσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Rasitrio. Το Rasitrio δεν συνιστάται στα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν χρησιμοποιείται μετά τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να ξεκινήσετε θηλασμό. Δεν συνιστάται το Rasitrio σε μητέρες που θηλάζουν. Εάν επιθυμείτε να θηλάσετε ο γιατρός σας θα επιλέξει άλλη θεραπεία για σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Αυτό το φάρμακο μπορεί να σας κάνει να νιώσετε ζάλη. Εάν αισθανθείτε αυτό το σύμπτωμα, να μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανές.

3. Πώς να πάρετε το Rasitrio

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας και μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δόση. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνήθης δόση του Rasitrio είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Τρόπος χορήγησης

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο με λίγο νερό. Πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rasitrio από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε παρά πολλά δισκία Rasitrio, συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειάζεστε ιατρική φροντίδα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rasitrio

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση αυτού του φαρμάκου, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε και μετά πάρτε την επόμενη δόση σας στη συνηθισμένη ώρα. Εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση σας, απλώς πάρτε την τη συνήθη ώρα. **Μην** πάρετε διπλή δόση (δύο δισκία μαζί) για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, ακόμη κι εάν αισθάνεστε καλά (εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας).

Άτομα με υψηλή αρτηριακή πίεση συχνά δεν αισθάνονται συμπτώματα. Αρκετοί μπορεί να νιώθουν φυσιολογικά. Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε το φάρμακο αυτό σύμφωνα με τις συμβουλές του γιατρού σας, ώστε να έχετε τα καλύτερα αποτελέσματα και να μειώσετε τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Τηρείτε τα ραντεβού με το γιατρό σας, ακόμα κι αν αισθάνεστε καλά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Μπορεί να χρειάζεται να διακόψετε το Rasitrio.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί για το Rasitrio είναι:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- ζάλη
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- οίδημα των χεριών, των αστραγάλων και των ποδιών (περιφερικό οίδημα).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν εμφανίσετε τα παρακάτω στην αρχή της θεραπείας σας:

Στην αρχή της θεραπείας με Rasitrio μπορεί να παρατηρηθεί λιποθυμία και/ή ελαφριά ζάλη που συνδέεται με χαμηλή αρτηριακή πίεση. Ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι είναι πιο επιρρεπείς σε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με χαμηλή αρτηριακή πίεση. Σε κλινικές μελέτες χαμηλή αρτηριακή πίεση παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν Rasitrio σε σχέση με εκείνους που λαμβάνουν μόνο έναν συνδυασμό αλυσκινένης/αμλοδιπίνης, αλυσκινένης/υδροχλωροθειαζίδης ή αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης (βλ. παράγραφο 2).

Οι παρακάτω, πιθανώς σοβαρές, ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με φάρμακα που περιέχουν μόνο αλυσκινένη, μόνο αμλοδιπίνη ή μόνο υδροχλωροθειαζίδη.

Αλυσκινένη

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές (μη γνωστή συχνότητα):

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα). **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας, εάν συμβεί οτιδήποτε από τα παρακάτω:**

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση με συμπτώματα όπως εξάνθημα, κνησμός, οίδημα στο πρόσωπο ή στα χείλη ή στη γλώσσα, δυσκολία στην αναπνοή, ζάλη.
- Ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα ή κιτρίνισμα δέρματος και ματιών (σημεία ηπατικής διαταραχής).

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- ζάλη.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- δερματικό εξάνθημα (μπορεί επίσης να είναι σημάδι αλλεργικών αντιδράσεων ή αγγειοοίδημα - βλ. «Σπάνιες» ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω)
- προβλήματα στα νεφρά συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (σοβαρά μειωμένη παραγωγή ούρων)
- οίδημα στα χέρια, στους αστραγάλους ή στα πόδια (περιφερικό οίδημα)
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (τοξική επιδερμική νεκρόλυση ή/και αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου – κοκκίνισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, στα μάτια ή στο στόμα, απολέπιση του δέρματος, πυρετός)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- αίσθημα παλμών
- βήχας
- εξάνθημα με κνησμό (κνίδωση)
- ηπατικά ένζυμα αυξημένα.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση)
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)
- αγγειοοίδημα (συμπτώματα στα οποία περιλαμβάνεται δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα, ζάλη)
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα
- κοκκίνισμα του δέρματος (ερύθυμα).

Αμλοδιπίνη

Σε ασθενείς που λάμβαναν αμλοδιπίνη μόνο, έχουν αναφερθεί οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- υπνηλία
- ζάλη
- πονοκέφαλος (ειδικά στην αρχή της θεραπείας)
- εξάνθεις
- κοιλιακός πόνος
- ναυτία
- οίδημα στους αστραγάλους
- οίδημα
- κούραση
- αίσθημα παλμών (συναίσθηση των χτύπων της καρδιάς σας).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- αϋπνία
- μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους)
- κατάθλιψη
- τρέμουλο
- διαταραγμένη αίσθηση της γεύσης
- αιφνίδια, προσωρινή απώλεια της συνείδησης
- μειωμένη δερματική ευαισθησία
- μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα
- διαταραχή της όρασης (συμπεριλαμβανομένης της διπλής όρασης (διπλωπίας))
- κουδούνισμα στα αυτιά

- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- λαχάνιασμα
- ρινική καταρροή
- έμετος
- στομαχική ενόχληση μετά από γεύμα
- αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης διάρροιας και δυσκοιλιότητας)
- ξηροστομία
- τριχόπτωση
- κοκκίνισμα του δέρματος
- δυσχρωμία του δέρματος
- υπερβολική εφίδρωση
- κνησμός, εξάνθημα
- γενικευμένο εξάνθημα
- πόνος στις αρθρώσεις
- μυϊκός πόνος
- μυϊκές κράμπες
- πόνος στην πλάτη
- διαταραχές της ούρησης
- ούρηση τη νύχτα
- συχνή ούρηση
- ανικανότητα
- διόγκωση του στήθους στους άνδρες
- θωρακικός πόνος
- αδυναμία
- πόνος
- αδιαθεσία
- αύξηση σωματικού βάρους
- μείωση σωματικού βάρους.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- σύγχυση.

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων
- αλλεργική αντίδραση με συμπτώματα όπως εξάνθημα, κνησμό, δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, ζάλη
- υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- αυξημένη μυϊκή δυσκαμψία και αδυναμία έκτασης (τεντώματος)
- αίσθηση μούδιασματος ή μυρμηκίασης με αίσθηση καύσου στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών
- καρδιακό επεισόδιο
- ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- βήχας
- έντονος πόνος στο άνω μέρος του στομάχου
- φλεγμονή της εσωτερικής επικάλυψης του στομάχου
- αιμορραγία, πόνος στα ούλα ή διόγκωση των ούλων
- φλεγμονή του ήπατος
- ηπατική διαταραχή η οποία μπορεί να εμφανιστεί μαζί με κίτρινο χρώμα στο δέρμα και τα μάτια ή σκούρο χρώμα στα ούρα
- παθολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας
- αγγειοοίδημα (δυσκολίες στην αναπνοή ή την κατάποση ή οίδημα του προσώπου, των χεριών και των ποδιών, των οφθαλμών, των χειλών ή/και της γλώσσας)

- δερματική αντίδραση με κοκκίνισμα και ξεφλούδισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, τα μάτια ή το στόμα, ξηροδερμία, εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα
- δερματικό εξάνθημα με νιφάδες ή απολέπιση, εξάνθημα, ερυθρότητα δέρματος, εμφάνιση φυσαλίδων στα χείλη, στους οφθαλμούς ή το στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, πυρετός
- οίδημα κυρίως στο πρόσωπο και τον φάρυγγα
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο.

Υδροχλωροθειαζίδη

Σε ασθενείς που λάμβαναν υδροχλωροθειαζίδη μόνο, έχουν αναφερθεί οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο η συχνότητα δε μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο του καλίου στο αίμα
- αύξηση των λιπιδίων στο αίμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- υψηλό επίπεδο του ουρικού οξέος στο αίμα
- χαμηλό επίπεδο μαγνησίου στο αίμα
- χαμηλό επίπεδο νατρίου στο αίμα
- ζάλη, λιποθυμία σε όρθια στάση
- μειωμένη όρεξη
- ναυτία και έμετος
- εξάνθημα με φαγούρα και άλλοι τύποι εξανθήματος
- ανικανότητα για την επίτευξη ή τη διατήρηση στύσης.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων (μερικές φορές με αιμορραγία ή μώλωπες κάτω από το δέρμα)
- υψηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα
- υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- επιδείνωση της διαβητικής μεταβολικής κατάστασης
- κακή διάθεση (κατάθλιψη)
- διαταραχές ύπνου
- ζάλη
- πονοκέφαλος
- αίσθημα μούδιασματος ή μούδιασμα
- διαταραχή της όρασης
- ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- κοιλιακή δυσφορία
- δυσκοιλιότητα
- διάρροια
- ηπατικές διαταραχές που μπορεί να παρουσιαστούν μαζί με κίτρινο δέρμα και οφθαλμούς
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο
- σάκχαρο στα ούρα.

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)

- πυρετός, πονόλαιμος ή έλκη στο στόμα, πιο συχνές λοιμώξεις (έλλειψη ή χαμηλό επίπεδο λευκοκυττάρων)
- ωχρό δέρμα, κόπωση, δυσκολία στην αναπνοή, σκουρόχρωμα ούρα (αιμολυτική αναιμία)
- εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, ζάλη (αντιδράσεις υπερευαισθησίας)
- σύγχυση, κούραση, μυϊκές συσπάσεις και σπασμοί, γρήγορη αναπνοή (υποχλωραιμική αλκάλωση)
- δυσκολία στην αναπνοή με πυρετό, βήχα και συριγμό, λαχάνιασμα (αναπνευστική δυσχέρεια συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και του πνευμονικού οιδήματος)
- ισχυρός πόνος στο πάνω μέρος της κοιλιάς (παγκρεατίτιδα)

- εξάνθημα στο πρόσωπο, πόνος στις αρθρώσεις, μυϊκή διαταραχή, πυρετός (ερυθηματώδης λύκος)
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων με συμπτώματα όπως εξάνθημα, ιώδεις-κόκκινες κηλίδες, πυρετός (αγγειίτιδα)
- σοβαρή δερματοπάθεια που προκαλεί εξάνθημα, ερυθροδερμία, φλύκταινες στα χείλη, τους οφθαλμούς ή το στόμα, απολέπιση δέρματος, πυρετό (τοξική επιδερμική νεκρόλυση).

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- αδυναμία
- μώλωπες και συχνές λοιμώξεις (απλαστική αναιμία)
- μείωση στην όραση ή πόνος στα μάτια σας, λόγω της υψηλής πίεσης (πιθανά συμπτώματα του οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας)
- σοβαρή δερματική νόσος που προκαλεί εξάνθημα, κοκκίνισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, τα μάτια ή το στόμα, απολέπιση του δέρματος, πυρετός (πολύμορφο ερύθημα)
- μυϊκός σπασμός
- σοβαρά μειωμένη παραγωγή ούρων (πιθανά σημεία νεφρικής διαταραχής ή νεφρικής ανεπάρκειας), αδυναμία (εξασθένιση)
- πυρετός.

Εάν κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνεται σοβαρή, ενημερώστε το γιατρό σας. Ίσως χρειαστεί να διακόψετε το Rasitrio.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

5. Πως να φυλάσσεται το Rasitrio

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ/EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε τα δισκία Rasitrio στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rasitrio

- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική), 5 mg αμλοδιπίνη (ως βεσυλική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη. Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, κροσποβιδόνη, ποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό, πυρίτιο άνυδρο κολλοειδές, υπρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο μαύρο (E172).

Εμφάνιση του Rasitrio και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg είναι ανοιχτού ροζ χρώματος, ωοειδή δισκία, με εντυπωμένο το «LIL» στη μία πλευρά και το «NVR» στην άλλη.

Το Rasitrio διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 14, 28, 56, 98 δισκία σε ημερολογιακά blisters. Επίσης διατίθεται σε πολλαπλές συσκευασίες των 98 δισκίων (2 συσκευασίες των 49) σε ημερολογιακά blisters.

Το Rasitrio διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 30 ή 90 δισκία σε blisters.

Το Rasitrio διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 56x1 δισκίο σε διάτρητο blister μονάδων δόσης.

Επίσης διατίθεται σε πολλαπλές συσκευασίες των 98x1 δισκίων (2 συσκευασίες των 49x1) σε διάτρητο blister μονάδων δόσης.

Μπορεί να μη διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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: +420 225 775 101

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

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

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rasitrio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Rasitrio
3. Πώς να πάρετε το Rasitrio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Rasitrio
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rasitrio και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Rasitrio

Το Rasitrio περιέχει τρεις δραστικές ουσίες που ονομάζονται αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη. Και οι τρεις αυτές ουσίες βοηθούν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής πίεσης (υπέρταση).

- Η αλισκιρένη ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της ρενίνης. Τα φάρμακα αυτά μειώνουν την ποσότητα της αγγιοτενσίνης II που μπορεί να παράγει ο οργανισμός. Η αγγιοτενσίνη II προκαλεί τη σύσπαση των αιμοφόρων αγγείων, γεγονός που αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Η μείωση της ποσότητας της αγγιοτενσίνης II επιτρέπει στα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν, γεγονός που μειώνει την αρτηριακή πίεση.
- Η αμλοδιπίνη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου και τα οποία βοηθούν στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η αμλοδιπίνη προκαλεί τη διαστολή και χάλαση των αιμοφόρων αγγείων, με αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης.
- Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά. Η υδροχλωροθειαζίδη αυξάνει την παραγωγή ούρων, γεγονός που επίσης μειώνει την αρτηριακή πίεση.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει τον φόρτο εργασίας της καρδιάς και των αρτηριών. Εάν αυτό συνεχιστεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να καταστραφούν τα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών, καθώς και να προκληθεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή προσβολή ή νεφρική ανεπάρκεια. Η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης αυτών των διαταραχών.

Ποια είναι η χρήση του Rasitrio

Το Rasitrio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης σε ενήλικους ασθενείς που έχουν ήδη ρυθμίσει την αρτηριακή πίεση τους με αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη λαμβανοντάς τα ως ξεχωριστά φάρμακα που χορηγούνται την ίδια χρονική στιγμή. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από τη λήψη ενός δισκίου που περιέχει και τις τρεις ουσίες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζεται προτού πάρετε το Rasitrio

Μην πάρετε το Rasitrio

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αλισκιρένη, στην αμλοδιπίνη, σε άλλα φάρμακα παράγωγα της διυδροπυριδίνης (γνωστά ως αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου), στην υδροχλωροθειαζίδη, σε φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία θωρακικών λοιμώξεων ή ουρολοιμώξεων) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός, μην λάβετε το Rasitrio και συμβουλευτείτε το γιατρό σας.
 - σε περίπτωση που έχετε παρουσιάσει τις ακόλουθες μορφές αγγειοοιδήματος (δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα):
 - αγγειοοίδημα ενώ παίρνετε αλισκιρένη,
 - κληρονομικό αγγειοοίδημα,
 - αγγειοοίδημα άγνωστης αιτιολογίας.
 - σε περίπτωση που είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος. (Επίσης είναι καλύτερο να αποφεύγετε το Rasitrio στο ξεκίνημα της εγκυμοσύνης, βλ. παράγραφο Κύηση.)
 - σε περίπτωση που έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
 - σε περίπτωση που έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα.
 - εάν δεν μπορείτε να παράγετε ούρα (ανουρία).
 - εάν τα επίπεδα καλίου στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά παρότι ακολουθείτε αγωγή.
 - εάν τα επίπεδα νατρίου στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά.
 - εάν τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας είναι πολύ υψηλά.
 - εάν έχετε ουρική αρθρίτιδα (κρύσταλλοι ουρικού οξέος στις αρθρώσεις).
 - σε περίπτωση που παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:
 - κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση για την πρόληψη της απόρριψης μοσχευμένου ή για άλλες καταστάσεις, π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα ή ατοπική δερματίτιδα),
 - ιτρακοναζόλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων),
 - κινιδίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού).
 - σε περίπτωση που έχετε σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και λαμβάνετε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
 - ή
 - έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιμπεσαρτάνη, κ.α.
 - σε περίπτωση που έχετε πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση.
 - σε περίπτωση που έχετε υποστεί καταπληξία, συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας.
 - σε περίπτωση που έχετε στένωση της αορτικής καρδιακής βαλβίδας (αορτική στένωση).
 - σε περίπτωση που έχετε εμφανίσει καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξεία καρδιακή προσβολή.
- Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, μην πάρετε το Rasitrio και μιλήστε με τον γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Rasitrio

- σε περίπτωση που πάσχετε από έμετο ή διάρροια ή σε περίπτωση που λαμβάνετε διουρητικό (ένα φάρμακο που αυξάνει την ποσότητα των ούρων που παράγετε).
- σε περίπτωση που έχετε ήδη παρουσιάσει αγγειοοίδημα (δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα). Αν αυτό συμβεί, σταματήστε να παίρνετε το Rasitrio και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- σε περίπτωση που πάσχετε από καρδιακά προβλήματα.
- σε περίπτωση που ακολουθείτε δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε αλάτι.
- σε περίπτωση που η ροή των ούρων σας έχει μειωθεί σημαντικά για 24 ώρες ή περισσότερο ή/και σε περίπτωση που έχετε σοβαρά προβλήματα με τους νεφρούς (π.χ. χρειάζεστε αιμοκάθαρση) συμπεριλαμβανομένης εάν είχατε κάνει μεταμόσχευση νεφρού ή στένωση ή απόφραξη των αρτηριών που παρέχουν αίμα στους νεφρούς σας.
- σε περίπτωση που έχετε νεφρική δυσλειτουργία, ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν το Rasitrio είναι κατάλληλη θεραπεία για εσάς και ενδέχεται να σας συστήσει να σας παρακολουθεί προσεκτικά.
- σε περίπτωση που πάσχετε από προβλήματα με το συκώτι (διαταραγμένη ηπατική λειτουργία).
- σε περίπτωση που έχετε σακχαρώδη διαβήτη (υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα).
- σε περίπτωση που έχετε υψηλό επίπεδο χοληστερόλης ή τριγλυκεριδίων στο αίμα σας.
- σε περίπτωση που πάσχετε από μία νόσο που ονομάζεται ερυθθηματώδης λύκος (ονομάζεται ακόμη «λύκος» ή «συστηματικός ερυθθηματώδης λύκος»).
- σε περίπτωση που πάσχετε από αλλεργία ή άσθμα.
- σε περίπτωση που λαμβάνετε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
- ή
- έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη, κ.α.
- σε περίπτωση που είστε 65 ετών ή μεγαλύτεροι (βλ. παράγραφο Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι) παρακάτω).
- σε περίπτωση που παρουσιάζετε σημεία και συμπτώματα όπως μη φυσιολογική δίψα, ξηροστομία, γενική αδυναμία, υπνηλία, ανησυχία, μυϊκό πόνο ή κράμπες, αδυναμία, χαμηλή αρτηριακή πίεση, μειωμένη ποσότητα ούρων, ναυτία, έμετο ή έναν μη φυσιολογικά ταχύ καρδιακό παλμό που μπορεί να υποδεικνύει μία υπερβολική δράση της υδροχλωροθειαζίδης (που περιέχεται στο Rasitrio).
- εάν παρουσιάσετε δερματικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα μετά από έκθεση στον ήλιο.
- εάν αντιμετωπίζετε μείωση στην όραση ή πόνο στα μάτια. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα αύξησης της πίεσης στο μάτι και μπορεί να εμφανισθούν μέσα σε ώρες έως εβδομάδες μετά τη λήψη του Rasitrio. Αυτό αν δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη μείωση της όρασης.
- σε περίπτωση που έχετε στένωση της νεφρικής αρτηρίας (στένωση των αιμοφόρων αγγείων του ενός ή και των δύο νεφρών).
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (έναν τύπο καρδιακής νόσου στην οποία η καρδιά δε μπορεί να στείλει αρκετό αίμα σε όλα τα μέρη του σώματος).

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Rasitrio δεν συνιστάται στο ξεκίνημα της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν λαμβάνεται σε αυτό το στάδιο (βλ. παράγραφο Κύηση).

Παιδιά και έφηβοι

Δεν συνιστάται η χρήση του Rasitrio σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών.

Ηλικιωμένοι

Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είστε 65 ετών ή μεγαλύτεροι επειδή μπορεί να είστε πιο επιρρεπείς σε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με χαμηλή αρτηριακή πίεση (βλ. παράγραφο 4 για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει προσεκτικά εάν το Rasitrio είναι κατάλληλο για εσάς. Εάν είστε 75 ετών ή μεγαλύτεροι, ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί να παρακολουθεί την αρτηριακή σας πίεση πιο συχνά.

Στην πλειονότητα των ασθενών ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, η δόση των 300 mg αλisciρένης δεν κατέδειξε επιπρόσθετο όφελος στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τη δόση των 150 mg.

Άλλα φάρμακα και Rasitrio

Ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μην πάρετε το Rasitrio και μιλήστε με τον γιατρό σας αν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση για την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος ή σε άλλες περιπτώσεις, π.χ. ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ατοπική δερματίτιδα).
- ιτρακοναζόλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των λοιμώξεων από μύκητες).
- κουινιδίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού).
- μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης εάν έχετε σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
 - ή
 - έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη, κ.α.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν χρησιμοποιείτε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- φάρμακα ή ουσίες που αυξάνουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά φάρμακα και ηπαρίνη.
- φάρμακα που μπορεί να μειώσουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας, όπως τα διουρητικά (δισκία για την αποβολή νερού), κορτικοστεροειδή, καθαρτικά, καρβενoxολόνη, αμφοτερικίνη ή η πενικιλίνη.
- φάρμακα που μειώσουν την αρτηριακή πίεση, περιλαμβανομένης της μεθυλντόπα.
- φάρμακα για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, όπως νοραδρεναλίνη ή αδρεναλίνη.
- φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν «πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (*torsades de pointes*)» (ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς), όπως αντιαρρυθμικά (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων) και μερικά αντιψυχωσικά.
- κετοκοναζόλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- βεραπαμίλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, την ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού ή τη θεραπεία της στηθάγχης.
- κλαριθρομυκίνη, τελithρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τα οποία είναι αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων.
- αμιοδαρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού.
- ατορβαστατίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης.
- φουροσεμίδα ή τορσεμίδα, φάρμακα που ανήκουν στον τύπο φαρμάκων που είναι γνωστά ως διουρητικά, τα οποία χρησιμοποιούνται για να αυξήσουν την ποσότητα των ούρων που παράγει ο οργανισμός σας, ενώ επίσης χρησιμοποιούνται και για την αντιμετώπιση ενός ορισμένου τύπου καρδιακού προβλήματος (καρδιακή ανεπάρκεια) ή οιδήματος.

- φάρμακα που μπορεί να μειώσουν την ποσότητα του νατρίου στο αίμα σας, όπως είναι τα αντικαταθλιπτικά, τα αντιψυχωσικά και τα αντιεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη).
- ριφαμπικίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη ή τη θεραπεία των λοιμώξεων.
- βαλσαμόχορτο (St. John's wort) (υπερικόν το διάτρητον), ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για βελτίωση της διάθεσης.
- φάρμακα για την ανακούφιση από τον πόνο όπως μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (αναστολείς Cox-2) (χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα στους ασθενείς άνω των 65 ετών).
- διλτιαζέμη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων.
- ριτοναβίρη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ιογενούς λοίμωξης.
- λίθιο (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων ειδών κατάθλιψης).
- ορισμένα καθαρτικά.
- φάρμακα για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας, όπως η αλλοπουρινόλη.
- διγοξίνη ή άλλες γλυκοσίδες δακτυλίτιδας (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων).
- βιταμίνη D και άλατα ασβεστίου.
- μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
 - ή
 - έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη, κ.α.
- φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού.
- φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη (από του στόματος παράγοντες, όπως μετφορμίνη ή ινσουλίνες).
- φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα, όπως οι β-αποκλειστές και η διαζοξίδη.
- στεροειδή.
- κυτταροτοξικά φάρμακα (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου), όπως μεθοτρεξάτη ή κυκλοφωσφαμίδη.
- φάρμακα για την αρθρίτιδα.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της εξέλκωσης και της φλεγμονής του οισοφάγου (π.χ. καρβενoxολόνη).
- μυοχαλαρωτικά (φάρμακα για τη χαλάρωση των μυών που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων).
- αμανταδίνη (φάρμακο για τη θεραπεία της νόσου του Parkinson, χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ή την πρόληψη ορισμένων ασθενειών που προκαλούνται από ιούς).
- αντιχολινεργικοί παράγοντες (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ποικιλίας διαταραχών, όπως γαστρεντερικοί σπασμοί, σπασμός της ουροδόχου κύστης, άσθμα, νόσος από μετακινήσεις, μυϊκοί σπασμοί, νόσος του Parkinson και ως βοήθημα σε αναισθησία).
- χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη ή άλλες ρητίνες (ουσίες που χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων λιπιδίων στο αίμα).
- οινόπνευμα, υπνωτικά χάπια και αναισθητικά (φάρμακα που επιτρέπουν σε ασθενείς να υποβληθούν σε χειρουργείο και λοιπές διαδικασίες).
- σκιαγραφικά μέσα ιωδίου (παράγοντες που χρησιμοποιούνται για απεικονιστικές εξετάσεις).

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση σας και/ή να σας πει να λάβετε άλλες προφυλάξεις αν παίρνετε ένα από τα παρακάτω φάρμακα:

- φουροσεμίδη ή τορασεμίδη, φάρμακα που ανήκουν στον τύπο φαρμάκων που είναι γνωστά ως διουρητικά, τα οποία χρησιμοποιούνται για να αυξήσουν την ποσότητα των ούρων που παράγει ο οργανισμός σας, ενώ επίσης χρησιμοποιούνται και για την αντιμετώπιση ενός ορισμένου τύπου καρδιακού προβλήματος (καρδιακή ανεπάρκεια) ή οιδήματος.
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων, όπως η κετοκοναζόλη, η αμοφερικίνη ή η πενικιλίνη G.

Το Rasitrio με τροφές και ποτά

Θα πρέπει να λαμβάνεται αυτό το φάρμακο με ένα ελαφρύ γεύμα άπαξ ημερησίως, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ.

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης που περιέχεται στο Rasitrio, εάν πείτε αλκοόλ ενώ λαμβάνετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο, μπορεί να έχετε αυξημένο αίσθημα ζάλης όταν είστε όρθιοι, ειδικά όταν σηκώνεστε από καθιστή θέση.

Κύηση

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος (βλ. παράγραφο Μην πάρετε το Rasitrio). Εάν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, σταματήστε αμέσως να το παίρνετε και ενημερώστε το γιατρό σας. Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Κανονικά ο γιατρός σας θα σας συστήσει να σταματήσετε να παίρνετε το Rasitrio πριν μείνετε έγκυος και θα σας συστήσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Rasitrio. Το Rasitrio δεν συνιστάται στα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν χρησιμοποιείται μετά τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να ξεκινήσετε θηλασμό. Δεν συνιστάται το Rasitrio σε μητέρες που θηλάζουν. Εάν επιθυμείτε να θηλάσετε ο γιατρός σας θα επιλέξει άλλη θεραπεία για σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Αυτό το φάρμακο μπορεί να σας κάνει να νιώσετε ζάλη. Εάν αισθανθείτε αυτό το σύμπτωμα, να μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανές.

3. Πώς να πάρετε το Rasitrio

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας και μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δόση. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνήθης δόση του Rasitrio είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Τρόπος χορήγησης

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο με λίγο νερό. Πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rasitrio από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε παρά πολλά δισκία Rasitrio, συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειάζεστε ιατρική φροντίδα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rasitrio

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση αυτού του φαρμάκου, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε και μετά πάρτε την επόμενη δόση σας στη συνηθισμένη ώρα. Εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση σας, απλώς πάρτε την τη συνήθη ώρα. **Μην** πάρετε διπλή δόση (δύο δισκία μαζί) για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, ακόμη κι εάν αισθάνεστε καλά (εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας).

Άτομα με υψηλή αρτηριακή πίεση συχνά δεν αισθάνονται συμπτώματα. Αρκετοί μπορεί να νιώθουν φυσιολογικά. Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε το φάρμακο αυτό σύμφωνα με τις συμβουλές του γιατρού σας, ώστε να έχετε τα καλύτερα αποτελέσματα και να μειώσετε τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Τηρείτε τα ραντεβού με το γιατρό σας, ακόμα κι αν αισθάνεστε καλά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Μπορεί να χρειάζεται να διακόψετε το Rasitrio.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί για το Rasitrio είναι:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- ζάλη
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- οίδημα των χεριών, των αστραγάλων και των ποδιών (περιφερικό οίδημα).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν εμφανίσετε τα παρακάτω στην αρχή της θεραπείας σας:

Στην αρχή της θεραπείας με Rasitrio μπορεί να παρατηρηθεί λιποθυμία και/ή ελαφριά ζάλη που συνδέεται με χαμηλή αρτηριακή πίεση. Ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι είναι πιο επιρρεπείς σε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με χαμηλή αρτηριακή πίεση. Σε κλινικές μελέτες χαμηλή αρτηριακή πίεση παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν Rasitrio σε σχέση με εκείνους που λαμβάνουν μόνο έναν συνδυασμό αλυσκινένης/αμλοδιπίνης, αλυσκινένης/υδροχλωροθειαζίδης ή αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης (βλ. παράγραφο 2).

Οι παρακάτω, πιθανώς σοβαρές, ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με φάρμακα που περιέχουν μόνο αλυσκινένη, μόνο αμλοδιπίνη ή μόνο υδροχλωροθειαζίδη.

Αλυσκινένη

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές (μη γνωστή συχνότητα):

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα). **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας, εάν συμβεί οτιδήποτε από τα παρακάτω:**

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση με συμπτώματα όπως εξάνθημα, κνησμός, οίδημα στο πρόσωπο ή στα χείλη ή στη γλώσσα, δυσκολία στην αναπνοή, ζάλη.
- Ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα ή κιτρίνισμα δέρματος και ματιών (σημεία ηπατικής διαταραχής).

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- ζάλη.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- δερματικό εξάνθημα (μπορεί επίσης να είναι σημάδι αλλεργικών αντιδράσεων ή αγγειοοίδημα - βλ. «Σπάνιες» ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω)
- προβλήματα στα νεφρά συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (σοβαρά μειωμένη παραγωγή ούρων)
- οίδημα στα χέρια, στους αστραγάλους ή στα πόδια (περιφερικό οίδημα)
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (τοξική επιδερμική νεκρόλυση ή/και αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου – κοκκίνισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, στα μάτια ή στο στόμα, απολέπιση του δέρματος, πυρετός)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- αίσθημα παλμών
- βήχας
- εξάνθημα με κνησμό (κνίδωση)
- ηπατικά ένζυμα αυξημένα.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση)
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)
- αγγειοοίδημα (συμπτώματα στα οποία περιλαμβάνεται δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα, ζάλη)
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα
- κοκκίνισμα του δέρματος (ερύθυμα).

Αμλοδιπίνη

Σε ασθενείς που λάμβαναν αμλοδιπίνη μόνο, έχουν αναφερθεί οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- υπνηλία
- ζάλη
- πονοκέφαλος (ειδικά στην αρχή της θεραπείας)
- εξάνθεις
- κοιλιακός πόνος
- ναυτία
- οίδημα στους αστραγάλους
- οίδημα
- κούραση
- αίσθημα παλμών (συναίσθηση των χτύπων της καρδιάς σας).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- αϋπνία
- μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους)
- κατάθλιψη
- τρέμουλο
- διαταραγμένη αίσθηση της γεύσης
- αιφνίδια, προσωρινή απώλεια της συνείδησης
- μειωμένη δερματική ευαισθησία
- μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα
- διαταραχή της όρασης (συμπεριλαμβανομένης της διπλής όρασης (διπλωπίας))
- κουδούνισμα στα αυτιά

- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- λαχάνιασμα
- ρινική καταρροή
- έμετος
- στομαχική ενόχληση μετά από γεύμα
- αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης διάρροιας και δυσκοιλιότητας)
- ξηροστομία
- τριχόπτωση
- κοκκίνισμα του δέρματος
- δυσχρωμία του δέρματος
- υπερβολική εφίδρωση
- κνησμός, εξάνθημα
- γενικευμένο εξάνθημα
- πόνος στις αρθρώσεις
- μυϊκός πόνος
- μυϊκές κράμπες
- πόνος στην πλάτη
- διαταραχές της ούρησης
- ούρηση τη νύχτα
- συχνή ούρηση
- ανικανότητα
- διόγκωση του στήθους στους άνδρες
- θωρακικός πόνος
- αδυναμία
- πόνος
- αδιαθεσία
- αύξηση σωματικού βάρους
- μείωση σωματικού βάρους.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- σύγχυση.

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων
- αλλεργική αντίδραση με συμπτώματα όπως εξάνθημα, κνησμό, δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, ζάλη
- υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- αυξημένη μυϊκή δυσκαμψία και αδυναμία έκτασης (τεντώματος)
- αίσθηση μούδιασματος ή μυρμηκίασης με αίσθηση καύσου στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών
- καρδιακό επεισόδιο
- ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- βήχας
- έντονος πόνος στο άνω μέρος του στομάχου
- φλεγμονή της εσωτερικής επικάλυψης του στομάχου
- αιμορραγία, πόνος στα ούλα ή διόγκωση των ούλων
- φλεγμονή του ήπατος
- ηπατική διαταραχή η οποία μπορεί να εμφανιστεί μαζί με κίτρινο χρώμα στο δέρμα και τα μάτια ή σκούρο χρώμα στα ούρα
- παθολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας
- αγγειοοίδημα (δυσκολίες στην αναπνοή ή την κατάποση ή οίδημα του προσώπου, των χεριών και των ποδιών, των οφθαλμών, των χειλών ή/και της γλώσσας)

- δερματική αντίδραση με κοκκίνισμα και ξεφλούδισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, τα μάτια ή το στόμα, ξηροδερμία, εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα
- δερματικό εξάνθημα με νιφάδες ή απολέπιση, εξάνθημα, ερυθρότητα δέρματος, εμφάνιση φυσαλίδων στα χείλη, στους οφθαλμούς ή το στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, πυρετός
- οίδημα κυρίως στο πρόσωπο και τον φάρυγγα
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο.

Υδροχλωροθειαζίδη

Σε ασθενείς που λάμβαναν υδροχλωροθειαζίδη μόνο, έχουν αναφερθεί οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο η συχνότητα δε μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο του καλίου στο αίμα
- αύξηση των λιπιδίων στο αίμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- υψηλό επίπεδο του ουρικού οξέος στο αίμα
- χαμηλό επίπεδο μαγνησίου στο αίμα
- χαμηλό επίπεδο νατρίου στο αίμα
- ζάλη, λιποθυμία σε όρθια στάση
- μειωμένη όρεξη
- ναυτία και έμετος
- εξάνθημα με φαγούρα και άλλοι τύποι εξανθήματος
- ανικανότητα για την επίτευξη ή τη διατήρηση στύσης.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων (μερικές φορές με αιμορραγία ή μώλωπες κάτω από το δέρμα)
- υψηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα
- υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- επιδείνωση της διαβητικής μεταβολικής κατάστασης
- κακή διάθεση (κατάθλιψη)
- διαταραχές ύπνου
- ζάλη
- πονοκέφαλος
- αίσθημα μουδιάσματος ή μούδιασμα
- διαταραχή της όρασης
- ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- κοιλιακή δυσφορία
- δυσκοιλιότητα
- διάρροια
- ηπατικές διαταραχές που μπορεί να παρουσιαστούν μαζί με κίτρινο δέρμα και οφθαλμούς
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο
- σάκχαρο στα ούρα.

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)

- πυρετός, πονόλαιμος ή έλκη στο στόμα, πιο συχνές λοιμώξεις (έλλειψη ή χαμηλό επίπεδο λευκοκυττάρων)
- ωχρό δέρμα, κόπωση, δυσκολία στην αναπνοή, σκουρόχρωμα ούρα (αιμολυτική αναιμία)
- εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, ζάλη (αντιδράσεις υπερευαισθησίας)
- σύγχυση, κούραση, μυϊκές συσπάσεις και σπασμοί, γρήγορη αναπνοή (υποχλωραιμική αλκάλωση)
- δυσκολία στην αναπνοή με πυρετό, βήχα και συριγμό, λαχάνιασμα (αναπνευστική δυσχέρεια συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και του πνευμονικού οιδήματος)
- ισχυρός πόνος στο πάνω μέρος της κοιλιάς (παγκρεατίτιδα)

- εξάνθημα στο πρόσωπο, πόνος στις αρθρώσεις, μυϊκή διαταραχή, πυρετός (ερυθηματώδης λύκος)
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων με συμπτώματα όπως εξάνθημα, ιώδεις-κόκκινες κηλίδες, πυρετός (αγγειίτιδα)
- σοβαρή δερματοπάθεια που προκαλεί εξάνθημα, ερυθροδερμία, φλύκταινες στα χείλη, τους οφθαλμούς ή το στόμα, απολέπιση δέρματος, πυρετό (τοξική επιδερμική νεκρόλυση).

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- αδυναμία
- μώλωπες και συχνές λοιμώξεις (απλαστική αναιμία)
- μείωση στην όραση ή πόνος στα μάτια σας, λόγω της υψηλής πίεσης (πιθανά συμπτώματα του οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας)
- σοβαρή δερματική νόσος που προκαλεί εξάνθημα, κοκκίνισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, τα μάτια ή το στόμα, απολέπιση του δέρματος, πυρετός (πολύμορφο ερύθημα)
- μυϊκός σπασμός
- σοβαρά μειωμένη παραγωγή ούρων (πιθανά σημεία νεφρικής διαταραχής ή νεφρικής ανεπάρκειας), αδυναμία (εξασθένιση)
- πυρετός.

Εάν κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνεται σοβαρή, ενημερώστε το γιατρό σας. Ίσως χρειαστεί να διακόψετε το Rasitrio.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

5. Πως να φυλάσσεται το Rasitrio

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ/EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε τα δισκία Rasitrio στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rasitrio

- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική), 5 mg αμλοδιπίνη (ως βεσυλική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη. Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, κροσποβιδόνη, ποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό, πυρίτιο άνυδρο κολλοειδές, υπρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, σιδήρου οξείδιο μαύρο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172).

Εμφάνιση του Rasitrio και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg είναι ανοιχτού πορτοκαλί-καφέ χρώματος, ωοειδή δισκία, με εντυπωμένο το «ΟΙΟ» στη μία πλευρά και το «NVR» στην άλλη.

Το Rasitrio διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 14, 28, 56, 98 δισκία σε ημερολογιακά blisters. Επίσης διατίθεται σε πολλαπλές συσκευασίες των 98 δισκίων (2 συσκευασίες των 49) σε ημερολογιακά blisters.

Το Rasitrio διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 30 ή 90 δισκία σε blisters.
Το Rasitrio διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 56x1 δισκίο σε διάτρητο blister μονάδων δόσης.
Επίσης διατίθεται σε πολλαπλές συσκευασίες των 98x1 δισκίων (2 συσκευασίες των 49x1) σε διάτρητο blister μονάδων δόσης.

Μπορεί να μη διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rasitrio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Rasitrio
3. Πώς να πάρετε το Rasitrio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Rasitrio
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rasitrio και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Rasitrio

Το Rasitrio περιέχει τρεις δραστικές ουσίες που ονομάζονται αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη. Και οι τρεις αυτές ουσίες βοηθούν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής πίεσης (υπέρταση).

- Η αλισκιρένη ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της ρενίνης. Τα φάρμακα αυτά μειώνουν την ποσότητα της αγγειοτενσίνης II που μπορεί να παράγει ο οργανισμός. Η αγγειοτενσίνη II προκαλεί τη σύσπαση των αιμοφόρων αγγείων, γεγονός που αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Η μείωση της ποσότητας της αγγειοτενσίνης II επιτρέπει στα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν, γεγονός που μειώνει την αρτηριακή πίεση.
- Η αμλοδιπίνη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου και τα οποία βοηθούν στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η αμλοδιπίνη προκαλεί τη διαστολή και χάλαση των αιμοφόρων αγγείων, με αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης.
- Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά. Η υδροχλωροθειαζίδη αυξάνει την παραγωγή ούρων, γεγονός που επίσης μειώνει την αρτηριακή πίεση.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει τον φόρτο εργασίας της καρδιάς και των αρτηριών. Εάν αυτό συνεχιστεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να καταστραφούν τα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών, καθώς και να προκληθεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή προσβολή ή νεφρική ανεπάρκεια. Η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης αυτών των διαταραχών.

Ποια είναι η χρήση του Rasitrio

Το Rasitrio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης σε ενήλικους ασθενείς που έχουν ήδη ρυθμίσει την αρτηριακή πίεση τους με αλυσκινίνη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη λαμβανοντάς τα ως ξεχωριστά φάρμακα που χορηγούνται την ίδια χρονική στιγμή. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από τη λήψη ενός δισκίου που περιέχει και τις τρεις ουσίες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζεται προτού πάρετε το Rasitrio

Μην πάρετε το Rasitrio

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αλυσκινίνη, στην αμλοδιπίνη, σε άλλα φάρμακα παράγωγα της διυδροπυριδίνης (γνωστά ως αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου), στην υδροχλωροθειαζίδη, σε φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία θωρακικών λοιμώξεων ή ουρολοιμώξεων) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός, μην λάβετε το Rasitrio και συμβουλευτείτε το γιατρό σας.
 - σε περίπτωση που έχετε παρουσιάσει τις ακόλουθες μορφές αγγειοοιδήματος (δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα):
 - αγγειοοίδημα ενώ παίρνετε αλυσκινίνη,
 - κληρονομικό αγγειοοίδημα,
 - αγγειοοίδημα άγνωστης αιτιολογίας.
 - σε περίπτωση που είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος. (Επίσης είναι καλύτερο να αποφεύγετε το Rasitrio στο ξεκίνημα της εγκυμοσύνης, βλ. παράγραφο Κύηση.)
 - σε περίπτωση που έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
 - σε περίπτωση που έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα.
 - εάν δεν μπορείτε να παράγετε ούρα (ανουρία).
 - εάν τα επίπεδα καλίου στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά παρότι ακολουθείτε αγωγή.
 - εάν τα επίπεδα νατρίου στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά.
 - εάν τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας είναι πολύ υψηλά.
 - εάν έχετε ουρική αρθρίτιδα (κρύσταλλοι ουρικού οξέος στις αρθρώσεις).
 - σε περίπτωση που παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:
 - κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση για την πρόληψη της απόρριψης μοσχευμένου ή για άλλες καταστάσεις, π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα ή ατοπική δερματίτιδα),
 - ιτρακοναζόλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων),
 - κινιδίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού).
 - σε περίπτωση που έχετε σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και λαμβάνετε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
 - ή
 - έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιμπεσαρτάνη, κ.α.
 - σε περίπτωση που έχετε πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση.
 - σε περίπτωση που έχετε υποστεί καταπληξία, συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας.
 - σε περίπτωση που έχετε στένωση της αορτικής καρδιακής βαλβίδας (αορτική στένωση).
 - σε περίπτωση που έχετε εμφανίσει καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξεία καρδιακή προσβολή.
- Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, μην πάρετε το Rasitrio και μιλήστε με τον γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Rasitrio

- σε περίπτωση που πάσχετε από έμετο ή διάρροια ή σε περίπτωση που λαμβάνετε διουρητικό (ένα φάρμακο που αυξάνει την ποσότητα των ούρων που παράγετε).
- σε περίπτωση που έχετε ήδη παρουσιάσει αγγειοοίδημα (δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα). Αν αυτό συμβεί, σταματήστε να παίρνετε το Rasitrio και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- σε περίπτωση που πάσχετε από καρδιακά προβλήματα.
- σε περίπτωση που ακολουθείτε δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε αλάτι.
- σε περίπτωση που η ροή των ούρων σας έχει μειωθεί σημαντικά για 24 ώρες ή περισσότερο ή/και σε περίπτωση που έχετε σοβαρά προβλήματα με τους νεφρούς (π.χ. χρειάζεστε αιμοκάθαρση) συμπεριλαμβανομένης εάν είχατε κάνει μεταμόσχευση νεφρού ή στένωση ή απόφραξη των αρτηριών που παρέχουν αίμα στους νεφρούς σας.
- σε περίπτωση που έχετε νεφρική δυσλειτουργία, ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν το Rasitrio είναι κατάλληλη θεραπεία για εσάς και ενδέχεται να σας συστήσει να σας παρακολουθεί προσεκτικά.
- σε περίπτωση που πάσχετε από προβλήματα με το συκώτι (διαταραγμένη ηπατική λειτουργία).
- σε περίπτωση που έχετε σακχαρώδη διαβήτη (υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα).
- σε περίπτωση που έχετε υψηλό επίπεδο χοληστερόλης ή τριγλυκεριδίων στο αίμα σας.
- σε περίπτωση που πάσχετε από μία νόσο που ονομάζεται ερυθματώδης λύκος (ονομάζεται ακόμη «λύκος» ή «συστηματικός ερυθματώδης λύκος»).
- σε περίπτωση που πάσχετε από αλλεργία ή άσθμα.
- σε περίπτωση που λαμβάνετε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
- ή
- έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη, κ.α.
- σε περίπτωση που είστε 65 ετών ή μεγαλύτεροι (βλ. παράγραφο Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι) παρακάτω).
- σε περίπτωση που παρουσιάζετε σημεία και συμπτώματα όπως μη φυσιολογική δίψα, ξηροστομία, γενική αδυναμία, υπνηλία, ανησυχία, μυϊκό πόνο ή κράμπες, αδυναμία, χαμηλή αρτηριακή πίεση, μειωμένη ποσότητα ούρων, ναυτία, έμετο ή έναν μη φυσιολογικά ταχύ καρδιακό παλμό που μπορεί να υποδεικνύει μία υπερβολική δράση της υδροχλωροθειαζίδης (που περιέχεται στο Rasitrio).
- εάν παρουσιάσετε δερματικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα μετά από έκθεση στον ήλιο.
- εάν αντιμετωπίζετε μείωση στην όραση ή πόνο στα μάτια. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα αύξησης της πίεσης στο μάτι και μπορεί να εμφανισθούν μέσα σε ώρες έως εβδομάδες μετά τη λήψη του Rasitrio. Αυτό αν δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη μείωση της όρασης.
- σε περίπτωση που έχετε στένωση της νεφρικής αρτηρίας (στένωση των αιμοφόρων αγγείων του ενός ή και των δύο νεφρών).
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (έναν τύπο καρδιακής νόσου στην οποία η καρδιά δε μπορεί να στείλει αρκετό αίμα σε όλα τα μέρη του σώματος).

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Rasitrio δεν συνιστάται στο ξεκίνημα της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν λαμβάνεται σε αυτό το στάδιο (βλ. παράγραφο Κύηση).

Παιδιά και έφηβοι

Δεν συνιστάται η χρήση του Rasitrio σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών.

Ηλικιωμένοι

Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είστε 65 ετών ή μεγαλύτεροι επειδή μπορεί να είστε πιο επιρρεπείς σε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με χαμηλή αρτηριακή πίεση (βλ. παράγραφο 4 για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει προσεκτικά εάν το Rasitrio είναι κατάλληλο για εσάς. Εάν είστε 75 ετών ή μεγαλύτεροι, ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί να παρακολουθεί την αρτηριακή σας πίεση πιο συχνά.

Στην πλειονότητα των ασθενών ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, η δόση των 300 mg αλίσκιρένης δεν κατέδειξε επιπρόσθετο όφελος στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τη δόση των 150 mg.

Άλλα φάρμακα και Rasitrio

Ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μην πάρετε το Rasitrio και μιλήστε με τον γιατρό σας αν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση για την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος ή σε άλλες περιπτώσεις, π.χ. ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ατοπική δερματίτιδα).
- ιτρακοναζόλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των λοιμώξεων από μύκητες).
- κουινιδίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού).
- μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης εάν έχετε σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
 - ή
 - έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη, κ.α.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν χρησιμοποιείτε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- φάρμακα ή ουσίες που αυξάνουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά φάρμακα και ηπαρίνη.
- φάρμακα που μπορεί να μειώσουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας, όπως τα διουρητικά (δισκία για την αποβολή νερού), κορτικοστεροειδή, καθαρτικά, καρβενoxολόνη, αμφοτερικίνη ή η πενικιλίνη.
- φάρμακα που μειώσουν την αρτηριακή πίεση, περιλαμβανομένης της μεθυλντόπα.
- φάρμακα για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, όπως νοραδρεναλίνη ή αδρεναλίνη.
- φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν «πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (*torsades de pointes*)» (ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς), όπως αντιαρρυθμικά (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων) και μερικά αντιψυχωσικά.
- κετοκοναζόλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- βεραπαμίλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, την ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού ή τη θεραπεία της στηθάγχης.
- κλαριθρομυκίνη, τελθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τα οποία είναι αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων.
- αμιοδαρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού.
- ατορβαστατίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης.
- φουροσεμίδα ή τορσεμίδα, φάρμακα που ανήκουν στον τύπο φαρμάκων που είναι γνωστά ως διουρητικά, τα οποία χρησιμοποιούνται για να αυξήσουν την ποσότητα των ούρων που παράγει ο οργανισμός σας, ενώ επίσης χρησιμοποιούνται και για την αντιμετώπιση ενός ορισμένου τύπου καρδιακού προβλήματος (καρδιακή ανεπάρκεια) ή οιδήματος.

- φάρμακα που μπορεί να μειώσουν την ποσότητα του νατρίου στο αίμα σας, όπως είναι τα αντικαταθλιπτικά, τα αντιψυχωσικά και τα αντιεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη).
- ριφαμπικίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη ή τη θεραπεία των λοιμώξεων.
- βαλσαμόχορτο (St. John's wort) (υπερικόν το διάτρητον), ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για βελτίωση της διάθεσης.
- φάρμακα για την ανακούφιση από τον πόνο όπως μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (αναστολείς Cox-2) (χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα στους ασθενείς άνω των 65 ετών).
- διλτιαζέμη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων.
- ριτοναβίρη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ιογενούς λοίμωξης.
- λίθιο (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων ειδών κατάθλιψης).
- ορισμένα καθαρτικά.
- φάρμακα για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας, όπως η αλλοπουρινόλη.
- διγοξίνη ή άλλες γλυκοσίδες δακτυλίτιδας (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων).
- βιταμίνη D και άλατα ασβεστίου.
- μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
 - ή
 - έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη, κ.α.
- φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού.
- φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη (από του στόματος παράγοντες, όπως μετφορμίνη ή ινσουλίνες).
- φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα, όπως οι β-αποκλειστές και η διαζοξίδη.
- στεροειδή.
- κυτταροτοξικά φάρμακα (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου), όπως μεθοτρεξάτη ή κυκλοφωσφαμίδη.
- φάρμακα για την αρθρίτιδα.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της εξέλκωσης και της φλεγμονής του οισοφάγου (π.χ. καρβενoxολόνη).
- μυοχαλαρωτικά (φάρμακα για τη χαλάρωση των μυών που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων).
- αμανταδίνη (φάρμακο για τη θεραπεία της νόσου του Parkinson, χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ή την πρόληψη ορισμένων ασθενειών που προκαλούνται από ιούς).
- αντιχολινεργικοί παράγοντες (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ποικιλίας διαταραχών, όπως γαστρεντερικοί σπασμοί, σπασμός της ουροδόχου κύστης, άσθμα, νόσος από μετακινήσεις, μυϊκοί σπασμοί, νόσος του Parkinson και ως βοήθημα σε αναισθησία).
- χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη ή άλλες ρητίνες (ουσίες που χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων λιπιδίων στο αίμα).
- οινόπνευμα, υπνωτικά χάπια και αναισθητικά (φάρμακα που επιτρέπουν σε ασθενείς να υποβληθούν σε χειρουργείο και λοιπές διαδικασίες).
- σκιαγραφικά μέσα ιωδίου (παράγοντες που χρησιμοποιούνται για απεικονιστικές εξετάσεις).

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση σας και/ή να σας πει να λάβετε άλλες προφυλάξεις αν παίρνετε ένα από τα παρακάτω φάρμακα:

- φουροσεμίδη ή τορασεμίδη, φάρμακα που ανήκουν στον τύπο φαρμάκων που είναι γνωστά ως διουρητικά, τα οποία χρησιμοποιούνται για να αυξήσουν την ποσότητα των ούρων που παράγει ο οργανισμός σας, ενώ επίσης χρησιμοποιούνται και για την αντιμετώπιση ενός ορισμένου τύπου καρδιακού προβλήματος (καρδιακή ανεπάρκεια) ή οιδήματος.
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων, όπως η κετοκοναζόλη, η αμοτερικίνη ή η πενικιλίνη G.

Το Rasitrio με τροφές και ποτά

Θα πρέπει να λαμβάνεται αυτό το φάρμακο με ένα ελαφρύ γεύμα άπαξ ημερησίως, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ.

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης που περιέχεται στο Rasitrio, εάν πείτε αλκοόλ ενώ λαμβάνετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο, μπορεί να έχετε αυξημένο αίσθημα ζάλης όταν είστε όρθιοι, ειδικά όταν σηκώνεστε από κατιστή θέση.

Κύηση

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος (βλ. παράγραφο Μην πάρετε το Rasitrio). Εάν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, σταματήστε αμέσως να το παίρνετε και ενημερώστε το γιατρό σας. Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Κανονικά ο γιατρός σας θα σας συστήσει να σταματήσετε να παίρνετε το Rasitrio πριν μείνετε έγκυος και θα σας συστήσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Rasitrio. Το Rasitrio δεν συνιστάται στα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν χρησιμοποιείται μετά τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να ξεκινήσετε θηλασμό. Δεν συνιστάται το Rasitrio σε μητέρες που θηλάζουν. Εάν επιθυμείτε να θηλάσετε ο γιατρός σας θα επιλέξει άλλη θεραπεία για σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Αυτό το φάρμακο μπορεί να σας κάνει να νιώσετε ζάλη. Εάν αισθανθείτε αυτό το σύμπτωμα, να μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανές.

3. Πώς να πάρετε το Rasitrio

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας και μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δόση. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνήθης δόση του Rasitrio είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Τρόπος χορήγησης

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο με λίγο νερό. Πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rasitrio από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε παρά πολλά δισκία Rasitrio, συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειάζεστε ιατρική φροντίδα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rasitrio

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση αυτού του φαρμάκου, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε και μετά πάρτε την επόμενη δόση σας στη συνηθισμένη ώρα. Εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση σας, απλώς πάρτε την τη συνήθη ώρα. **Μην** πάρετε διπλή δόση (δύο δισκία μαζί) για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, ακόμη κι εάν αισθάνεστε καλά (εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας).

Άτομα με υψηλή αρτηριακή πίεση συχνά δεν αισθάνονται συμπτώματα. Αρκετοί μπορεί να νιώθουν φυσιολογικά. Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε το φάρμακο αυτό σύμφωνα με τις συμβουλές του γιατρού σας, ώστε να έχετε τα καλύτερα αποτελέσματα και να μειώσετε τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Τηρείτε τα ραντεβού με το γιατρό σας, ακόμα κι αν αισθάνεστε καλά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Μπορεί να χρειάζεται να διακόψετε το Rasitrio.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί για το Rasitrio είναι:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- ζάλη
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- οίδημα των χεριών, των αστραγάλων και των ποδιών (περιφερικό οίδημα).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν εμφανίσετε τα παρακάτω στην αρχή της θεραπείας σας:

Στην αρχή της θεραπείας με Rasitrio μπορεί να παρατηρηθεί λιποθυμία και/ή ελαφριά ζάλη που συνδέεται με χαμηλή αρτηριακή πίεση. Ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι είναι πιο επιρρεπείς σε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με χαμηλή αρτηριακή πίεση. Σε κλινικές μελέτες χαμηλή αρτηριακή πίεση παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν Rasitrio σε σχέση με εκείνους που λαμβάνουν μόνο έναν συνδυασμό αλυσκινικής/αμλοδιπίνης, αλυσκινικής/υδροχλωροθειαζίδης ή αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης (βλ. παράγραφο 2).

Οι παρακάτω, πιθανώς σοβαρές, ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με φάρμακα που περιέχουν μόνο αλυσκινική, μόνο αμλοδιπίνη ή μόνο υδροχλωροθειαζίδη.

Αλυσκινική

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές (μη γνωστή συχνότητα):

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα). **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας, εάν συμβεί οτιδήποτε από τα παρακάτω:**

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση με συμπτώματα όπως εξάνθημα, κνησμός, οίδημα στο πρόσωπο ή στα χείλη ή στη γλώσσα, δυσκολία στην αναπνοή, ζάλη.
- Ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα ή κιτρίνισμα δέρματος και ματιών (σημεία ηπατικής διαταραχής).

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- ζάλη.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- δερματικό εξάνθημα (μπορεί επίσης να είναι σημάδι αλλεργικών αντιδράσεων ή αγγειοοίδημα - βλ. «Σπάνιες» ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω)
- προβλήματα στα νεφρά συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (σοβαρά μειωμένη παραγωγή ούρων)
- οίδημα στα χέρια, στους αστραγάλους ή στα πόδια (περιφερικό οίδημα)
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (τοξική επιδερμική νεκρόλυση ή/και αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου – κοκκίνισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, στα μάτια ή στο στόμα, απολέπιση του δέρματος, πυρετός)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- αίσθημα παλμών
- βήχας
- εξάνθημα με κνησμό (κνίδωση)
- ηπατικά ένζυμα αυξημένα.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση)
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)
- αγγειοοίδημα (συμπτώματα στα οποία περιλαμβάνεται δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα, ζάλη)
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα
- κοκκίνισμα του δέρματος (ερύθυμα).

Αμλοδιπίνη

Σε ασθενείς που λάμβαναν αμλοδιπίνη μόνο, έχουν αναφερθεί οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- υπνηλία
- ζάλη
- πονοκέφαλος (ειδικά στην αρχή της θεραπείας)
- εξάνθεις
- κοιλιακός πόνος
- ναυτία
- οίδημα στους αστραγάλους
- οίδημα
- κούραση
- αίσθημα παλμών (συναίσθηση των χτύπων της καρδιάς σας).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- αϋπνία
- μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους)
- κατάθλιψη
- τρέμουλο
- διαταραγμένη αίσθηση της γεύσης
- αιφνίδια, προσωρινή απώλεια της συνείδησης
- μειωμένη δερματική ευαισθησία
- μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα
- διαταραχή της όρασης (συμπεριλαμβανομένης της διπλής όρασης (διπλωπίας))
- κουδούνισμα στα αυτιά

- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- λαχάνιασμα
- ρινική καταρροή
- έμετος
- στομαχική ενόχληση μετά από γεύμα
- αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης διάρροιας και δυσκοιλιότητας)
- ξηροστομία
- τριχόπτωση
- κοκκίνισμα του δέρματος
- δυσχρωμία του δέρματος
- υπερβολική εφίδρωση
- κνησμός, εξάνθημα
- γενικευμένο εξάνθημα
- πόνος στις αρθρώσεις
- μυϊκός πόνος
- μυϊκές κράμπες
- πόνος στην πλάτη
- διαταραχές της ούρησης
- ούρηση τη νύχτα
- συχνή ούρηση
- ανικανότητα
- διόγκωση του στήθους στους άνδρες
- θωρακικός πόνος
- αδυναμία
- πόνος
- αδιαθεσία
- αύξηση σωματικού βάρους
- μείωση σωματικού βάρους.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- σύγχυση.

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων
- αλλεργική αντίδραση με συμπτώματα όπως εξάνθημα, κνησμό, δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, ζάλη
- υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- αυξημένη μυϊκή δυσκαμψία και αδυναμία έκτασης (τεντώματος)
- αίσθηση μούδιασματος ή μυρμηκίασης με αίσθηση καύσου στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών
- καρδιακό επεισόδιο
- ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- βήχας
- έντονος πόνος στο άνω μέρος του στομάχου
- φλεγμονή της εσωτερικής επικάλυψης του στομάχου
- αιμορραγία, πόνος στα ούλα ή διόγκωση των ούλων
- φλεγμονή του ήπατος
- ηπατική διαταραχή η οποία μπορεί να εμφανιστεί μαζί με κίτρινο χρώμα στο δέρμα και τα μάτια ή σκούρο χρώμα στα ούρα
- παθολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας
- αγγειοοίδημα (δυσκολίες στην αναπνοή ή την κατάποση ή οίδημα του προσώπου, των χεριών και των ποδιών, των οφθαλμών, των χειλών ή/και της γλώσσας)
- δερματική αντίδραση με κοκκίνισμα και ξεφλούδισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, τα μάτια ή το στόμα, ξηροδερμία, εξάνθημα, κνησμούδες εξάνθημα

- δερματικό εξάνθημα με νιφάδες ή απολέπιση, εξάνθημα, ερυθρότητα δέρματος, εμφάνιση φυσαλίδων στα χείλη, στους οφθαλμούς ή το στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, πυρετός
- οίδημα κυρίως στο πρόσωπο και τον φάρυγγα
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο.

Υδροχλωροθειαζίδη

Σε ασθενείς που λάμβαναν υδροχλωροθειαζίδη μόνο, έχουν αναφερθεί οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο η συχνότητα δε μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο του καλίου στο αίμα
- αύξηση των λιπιδίων στο αίμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- υψηλό επίπεδο του ουρικού οξέος στο αίμα
- χαμηλό επίπεδο μαγνησίου στο αίμα
- χαμηλό επίπεδο νατρίου στο αίμα
- ζάλη, λιποθυμία σε όρθια στάση
- μειωμένη όρεξη
- ναυτία και έμετος
- εξάνθημα με φαγούρα και άλλοι τύποι εξανθήματος
- ανικανότητα για την επίτευξη ή τη διατήρηση στύσης.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων (μερικές φορές με αιμορραγία ή μώλωπες κάτω από το δέρμα)
- υψηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα
- υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- επιδείνωση της διαβητικής μεταβολικής κατάστασης
- κακή διάθεση (κατάθλιψη)
- διαταραχές ύπνου
- ζάλη
- πονοκέφαλος
- αίσθημα μουδιάσματος ή μυρμηγκιάσματος
- διαταραχή της όρασης
- ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- κοιλιακή δυσφορία
- δυσκοιλιότητα
- διάρροια
- ηπατικές διαταραχές που μπορεί να παρουσιαστούν μαζί με κίτρινο δέρμα και οφθαλμούς
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο
- σάκχαρο στα ούρα.

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)

- πυρετός, πονόλαιμος ή έλκη στο στόμα, πιο συχνές λοιμώξεις (έλλειψη ή χαμηλό επίπεδο λευκοκυττάρων)
- ωχρο δέρμα, κόπωση, δυσκολία στην αναπνοή, σκουρόχρωμα ούρα (αιμολυτική αναιμία)
- εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, ζάλη (αντιδράσεις υπερευαισθησίας)
- σύγχυση, κούραση, μυϊκές συσπάσεις και σπασμοί, γρήγορη αναπνοή (υποχλωραιμική αλκάλωση)
- δυσκολία στην αναπνοή με πυρετό, βήχα και συριγμό, λαχάνιασμα (αναπνευστική δυσχέρεια συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και του πνευμονικού οιδήματος)
- ισχυρός πόνος στο πάνω μέρος της κοιλιάς (παγκρεατίτιδα)
- εξάνθημα στο πρόσωπο, πόνος στις αρθρώσεις, μυϊκή διαταραχή, πυρετός (ερυθηματώδης λύκος)

- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων με συμπτώματα όπως εξάνθημα, ιώδεις-κόκκινες κηλίδες, πυρετός (αγγειίτιδα)
- σοβαρή δερματοπάθεια που προκαλεί εξάνθημα, ερυθροδερμία, φλύκταινες στα χείλη, τους οφθαλμούς ή το στόμα, απολέπιση δέρματος, πυρετό (τοξική επιδερμική νεκρόλυση).

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- αδυναμία
- μώλωπες και συχνές λοιμώξεις (απλαστική αναιμία)
- μείωση στην όραση ή πόνος στα μάτια σας, λόγω της υψηλής πίεσης (πιθανά συμπτώματα του οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας)
- σοβαρή δερματική νόσος που προκαλεί εξάνθημα, κοκκίνισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, τα μάτια ή το στόμα, απολέπιση του δέρματος, πυρετός (πολύμορφο ερύθημα)
- μυϊκός σπασμός
- σοβαρά μειωμένη παραγωγή ούρων (πιθανά σημεία νεφρικής διαταραχής ή νεφρικής ανεπάρκειας), αδυναμία (εξασθένηση)
- πυρετός.

Εάν κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνεται σοβαρή, ενημερώστε το γιατρό σας. Ίσως χρειαστεί να διακόψετε το Rasitrio.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

5. Πως να φυλάσσεται το Rasitrio

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ/«EXP»». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε τα δισκία Rasitrio στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rasitrio

- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική), 10 mg αμιλοδιπίνη (ως βεσυλική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη. Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, κροσποβιδόνη, ποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό, πυρίτιο άνυδρο κολλοειδές, υπρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο μαύρο (E172).

Εμφάνιση του Rasitrio και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg είναι ανοιχτού κόκκινου χρώματος, ωοειδή δισκία, με εντυπωμένο το «UIU» στη μία πλευρά και το «NVR» στην άλλη.

Το Rasitrio διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 14, 28, 56, 98 δισκία σε ημερολογιακά blisters. Επίσης διατίθεται σε πολλαπλές συσκευασίες των 98 δισκίων (2 συσκευασίες των 49) σε ημερολογιακά blisters.

Το Rasitrio διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 30 ή 90 δισκία σε blisters.

Το Rasitrio διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 56x1 δισκίο σε διάτρητο blister μονάδων δόσης.

Επίσης διατίθεται σε πολλαπλές συσκευασίες των 98x1 δισκίων (2 συσκευασίες των 49x1) σε διάτρητο blister μονάδων δόσης.

Μπορεί να μη διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 101

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rasitrio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Rasitrio
3. Πώς να πάρετε το Rasitrio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Rasitrio
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rasitrio και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Rasitrio

Το Rasitrio περιέχει τρεις δραστικές ουσίες που ονομάζονται αλισκιρένη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη. Και οι τρεις αυτές ουσίες βοηθούν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής πίεσης (υπέρταση).

- Η αλισκιρένη ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της ρενίνης. Τα φάρμακα αυτά μειώνουν την ποσότητα της αγγειοτενσίνης II που μπορεί να παράγει ο οργανισμός. Η αγγειοτενσίνη II προκαλεί τη σύσπαση των αιμοφόρων αγγείων, γεγονός που αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Η μείωση της ποσότητας της αγγειοτενσίνης II επιτρέπει στα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν, γεγονός που μειώνει την αρτηριακή πίεση.
- Η αμλοδιπίνη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου και τα οποία βοηθούν στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η αμλοδιπίνη προκαλεί τη διαστολή και χάλαση των αιμοφόρων αγγείων, με αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης.
- Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά. Η υδροχλωροθειαζίδη αυξάνει την παραγωγή ούρων, γεγονός που επίσης μειώνει την αρτηριακή πίεση.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει τον φόρτο εργασίας της καρδιάς και των αρτηριών. Εάν αυτό συνεχιστεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να καταστραφούν τα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών, καθώς και να προκληθεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή προσβολή ή νεφρική ανεπάρκεια. Η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης αυτών των διαταραχών.

Ποια είναι η χρήση του Rasitrio

Το Rasitrio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης σε ενήλικους ασθενείς που έχουν ήδη ρυθμίσει την αρτηριακή πίεση τους με αλυσκινίνη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη λαμβανοντάς τα ως ξεχωριστά φάρμακα που χορηγούνται την ίδια χρονική στιγμή. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από τη λήψη ενός δισκίου που περιέχει και τις τρεις ουσίες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζεται προτού πάρετε το Rasitrio

Μην πάρετε το Rasitrio

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αλυσκινίνη, στην αμλοδιπίνη, σε άλλα φάρμακα παράγωγα της διυδροπυριδίνης (γνωστά ως αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου), στην υδροχλωροθειαζίδη, σε φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία θωρακικών λοιμώξεων ή ουρολοιμώξεων) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός, μην λάβετε το Rasitrio και συμβουλευτείτε το γιατρό σας.
 - σε περίπτωση που έχετε παρουσιάσει τις ακόλουθες μορφές αγγειοοιδήματος (δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα):
 - αγγειοοίδημα ενώ παίρνετε αλυσκινίνη,
 - κληρονομικό αγγειοοίδημα,
 - αγγειοοίδημα άγνωστης αιτιολογίας.
 - σε περίπτωση που είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος. (Επίσης είναι καλύτερο να αποφεύγετε το Rasitrio στο ξεκίνημα της εγκυμοσύνης, βλ. παράγραφο Κύηση.)
 - σε περίπτωση που έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
 - σε περίπτωση που έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα.
 - εάν δεν μπορείτε να παράγετε ούρα (ανουρία).
 - εάν τα επίπεδα καλίου στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά παρότι ακολουθείτε αγωγή.
 - εάν τα επίπεδα νατρίου στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά.
 - εάν τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας είναι πολύ υψηλά.
 - εάν έχετε ουρική αρθρίτιδα (κρύσταλλοι ουρικού οξέος στις αρθρώσεις).
 - σε περίπτωση που παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:
 - κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση για την πρόληψη της απόρριψης μοσχευμένου ή για άλλες καταστάσεις, π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα ή ατοπική δερματίτιδα),
 - ιτρακοναζόλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων),
 - κινιδίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού).
 - σε περίπτωση που έχετε σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και λαμβάνετε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
 - ή
 - έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιμπεσαρτάνη, κ.α.
 - σε περίπτωση που έχετε πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση.
 - σε περίπτωση που έχετε υποστεί καταπληξία, συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας.
 - σε περίπτωση που έχετε στένωση της αορτικής καρδιακής βαλβίδας (αορτική στένωση).
 - σε περίπτωση που έχετε εμφανίσει καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξεία καρδιακή προσβολή.
- Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, μην πάρετε το Rasitrio και μιλήστε με τον γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Rasitrio

- σε περίπτωση που πάσχετε από έμετο ή διάρροια ή σε περίπτωση που λαμβάνετε διουρητικό (ένα φάρμακο που αυξάνει την ποσότητα των ούρων που παράγετε).
- σε περίπτωση που έχετε ήδη παρουσιάσει αγγειοοίδημα (δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα). Αν αυτό συμβεί, σταματήστε να παίρνετε το Rasitrio και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- σε περίπτωση που πάσχετε από καρδιακά προβλήματα.
- σε περίπτωση που ακολουθείτε δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε αλάτι.
- σε περίπτωση που η ροή των ούρων σας έχει μειωθεί σημαντικά για 24 ώρες ή περισσότερο ή/και σε περίπτωση που έχετε σοβαρά προβλήματα με τους νεφρούς (π.χ. χρειάζεστε αιμοκάθαρση) συμπεριλαμβανομένης εάν είχατε κάνει μεταμόσχευση νεφρού ή στένωση ή απόφραξη των αρτηριών που παρέχουν αίμα στους νεφρούς σας.
- σε περίπτωση που έχετε νεφρική δυσλειτουργία, ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν το Rasitrio είναι κατάλληλη θεραπεία για εσάς και ενδέχεται να σας συστήσει να σας παρακολουθεί προσεκτικά.
- σε περίπτωση που πάσχετε από προβλήματα με το συκώτι (διαταραγμένη ηπατική λειτουργία).
- σε περίπτωση που έχετε σακχαρώδη διαβήτη (υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα).
- σε περίπτωση που έχετε υψηλό επίπεδο χοληστερόλης ή τριγλυκεριδίων στο αίμα σας.
- σε περίπτωση που πάσχετε από μία νόσο που ονομάζεται ερυθθηματώδης λύκος (ονομάζεται ακόμη «λύκος» ή «συστηματικός ερυθθηματώδης λύκος»).
- σε περίπτωση που πάσχετε από αλλεργία ή άσθμα.
- σε περίπτωση που λαμβάνετε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
 - ή
 - έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη, κ.α.
- σε περίπτωση που είστε 65 ετών ή μεγαλύτεροι (βλ. παράγραφο Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι) παρακάτω).
- σε περίπτωση που παρουσιάζετε σημεία και συμπτώματα όπως μη φυσιολογική δίψα, ξηροστομία, γενική αδυναμία, υπνηλία, ανησυχία, μυϊκό πόνο ή κράμπες, αδυναμία, χαμηλή αρτηριακή πίεση, μειωμένη ποσότητα ούρων, ναυτία, έμετο ή έναν μη φυσιολογικά ταχύ καρδιακό παλμό που μπορεί να υποδεικνύει μία υπερβολική δράση της υδροχλωροθειαζίδης (που περιέχεται στο Rasitrio).
- εάν παρουσιάσετε δερματικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα μετά από έκθεση στον ήλιο.
- εάν αντιμετωπίζετε μείωση στην όραση ή πόνο στα μάτια. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα αύξησης της πίεσης στο μάτι και μπορεί να εμφανισθούν μέσα σε ώρες έως εβδομάδες μετά τη λήψη του Rasitrio. Αυτό αν δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη μείωση της όρασης.
- σε περίπτωση που έχετε στένωση της νεφρικής αρτηρίας (στένωση των αιμοφόρων αγγείων του ενός ή και των δύο νεφρών).
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (έναν τύπο καρδιακής νόσου στην οποία η καρδιά δε μπορεί να στείλει αρκετό αίμα σε όλα τα μέρη του σώματος).

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Rasitrio δεν συνιστάται στο ξεκίνημα της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν λαμβάνεται σε αυτό το στάδιο (βλ. παράγραφο Κύηση).

Παιδιά και έφηβοι

Δεν συνιστάται η χρήση του Rasitrio σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών.

Ηλικιωμένοι

Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είστε 65 ετών ή μεγαλύτεροι επειδή μπορεί να είστε πιο επιρρεπείς σε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με χαμηλή αρτηριακή πίεση (βλ. παράγραφο 4 για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει προσεκτικά εάν το Rasitrio είναι κατάλληλο για εσάς. Εάν είστε 75 ετών ή μεγαλύτεροι, ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί να παρακολουθεί την αρτηριακή σας πίεση πιο συχνά.

Στην πλειονότητα των ασθενών ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, η δόση των 300 mg αλίσκιρένης δεν κατέδειξε επιπρόσθετο όφελος στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τη δόση των 150 mg.

Άλλα φάρμακα και Rasitrio

Ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μην πάρετε το Rasitrio και μιλήστε με τον γιατρό σας αν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση για την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος ή σε άλλες περιπτώσεις, π.χ. ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ατοπική δερματίτιδα).
- ιτρακοναζόλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των λοιμώξεων από μύκητες).
- κουινιδίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού).
- μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης εάν έχετε σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
 - ή
 - έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη, κ.α.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν χρησιμοποιείτε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- φάρμακα ή ουσίες που αυξάνουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά φάρμακα και ηπαρίνη.
- φάρμακα που μπορεί να μειώσουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας, όπως τα διουρητικά (δισκία για την αποβολή νερού), κορτικοστεροειδή, καθαρτικά, καρβеноξολόνη, αμφοτερικίνη ή η πενικιλίνη.
- φάρμακα που μειώσουν την αρτηριακή πίεση, περιλαμβανομένης της μεθυλντόπα.
- φάρμακα για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, όπως νοραδρεναλίνη ή αδρεναλίνη.
- φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν «πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (*torsades de pointes*)» (ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς), όπως αντιαρρυθμικά (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων) και μερικά αντιψυχωσικά.
- κετοκοναζόλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- βεραπαμίλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, την ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού ή τη θεραπεία της στηθάγχης.
- κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τα οποία είναι αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων.
- αμιοδαρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού.
- ατορβαστατίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης.
- φουροσεμίδα ή τορσεμίδα, φάρμακα που ανήκουν στον τύπο φαρμάκων που είναι γνωστά ως διουρητικά, τα οποία χρησιμοποιούνται για να αυξήσουν την ποσότητα των ούρων που παράγει ο οργανισμός σας, ενώ επίσης χρησιμοποιούνται και για την αντιμετώπιση ενός ορισμένου τύπου καρδιακού προβλήματος (καρδιακή ανεπάρκεια) ή οιδήματος.

- φάρμακα που μπορεί να μειώσουν την ποσότητα του νατρίου στο αίμα σας, όπως είναι τα αντικαταθλιπτικά, τα αντιψυχωσικά και τα αντιεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη).
- ριφαμπικίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη ή τη θεραπεία των λοιμώξεων.
- βαλσαμόχορτο (St. John's wort) (υπερικόν το διάτρητον), ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για βελτίωση της διάθεσης.
- φάρμακα για την ανακούφιση από τον πόνο όπως μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (αναστολείς Cox-2) (χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα στους ασθενείς άνω των 65 ετών).
- διλτιαζέμη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων.
- ριτοναβίρη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ιογενούς λοίμωξης.
- λίθιο (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων ειδών κατάθλιψης).
- ορισμένα καθαρτικά.
- φάρμακα για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας, όπως η αλλοπουρινόλη.
- διγοξίνη ή άλλες γλυκοσίδες δακτυλίτιδας (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων).
- βιταμίνη D και άλατα ασβεστίου.
- μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
 - ή
 - έναν «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη, κ.α.
- φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού.
- φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη (από του στόματος παράγοντες, όπως μετφορμίνη ή ινσουλίνες).
- φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα, όπως οι β-αποκλειστές και η διαζοξίδη.
- στεροειδή.
- κυτταροτοξικά φάρμακα (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου), όπως μεθοτρεξάτη ή κυκλοφωσφαμίδη.
- φάρμακα για την αρθρίτιδα.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της εξέλκωσης και της φλεγμονής του οισοφάγου (π.χ. καρβενoxολόνη).
- μυοχαλαρωτικά (φάρμακα για τη χαλάρωση των μυών που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων).
- αμανταδίνη (φάρμακο για τη θεραπεία της νόσου του Parkinson, χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ή την πρόληψη ορισμένων ασθενειών που προκαλούνται από ιούς).
- αντιχολινεργικοί παράγοντες (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ποικιλίας διαταραχών, όπως γαστρεντερικοί σπασμοί, σπασμός της ουροδόχου κύστης, άσθμα, νόσος από μετακινήσεις, μυϊκοί σπασμοί, νόσος του Parkinson και ως βοήθημα σε αναισθησία).
- χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη ή άλλες ρητίνες (ουσίες που χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων λιπιδίων στο αίμα).
- οινόπνευμα, υπνωτικά χάπια και αναισθητικά (φάρμακα που επιτρέπουν σε ασθενείς να υποβληθούν σε χειρουργείο και λοιπές διαδικασίες).
- σκιαγραφικά μέσα ιωδίου (παράγοντες που χρησιμοποιούνται για απεικονιστικές εξετάσεις).

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση σας και/ή να σας πει να λάβετε άλλες προφυλάξεις αν παίρνετε ένα από τα παρακάτω φάρμακα:

- φουροσεμίδη ή τορασεμίδη, φάρμακα που ανήκουν στον τύπο φαρμάκων που είναι γνωστά ως διουρητικά, τα οποία χρησιμοποιούνται για να αυξήσουν την ποσότητα των ούρων που παράγει ο οργανισμός σας, ενώ επίσης χρησιμοποιούνται και για την αντιμετώπιση ενός ορισμένου τύπου καρδιακού προβλήματος (καρδιακή ανεπάρκεια) ή οιδήματος.
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων, όπως η κετοκοναζόλη, η αμοφερικίνη ή η πενικιλίνη G.

Το Rasitrio με τροφές και ποτά

Θα πρέπει να λαμβάνεται αυτό το φάρμακο με ένα ελαφρύ γεύμα άπαξ ημερησίως, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ.

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης που περιέχεται στο Rasitrio, εάν πείτε αλκοόλ ενώ λαμβάνετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο, μπορεί να έχετε αυξημένο αίσθημα ζάλης όταν είστε όρθιοι, ειδικά όταν σηκώνεστε από καθιστή θέση.

Κύηση

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος (βλ. παράγραφο Μην πάρετε το Rasitrio). Εάν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, σταματήστε αμέσως να το παίρνετε και ενημερώστε το γιατρό σας. Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Κανονικά ο γιατρός σας θα σας συστήσει να σταματήσετε να παίρνετε το Rasitrio πριν μείνετε έγκυος και θα σας συστήσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Rasitrio. Το Rasitrio δεν συνιστάται στα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν χρησιμοποιείται μετά τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να ξεκινήσετε θηλασμό. Δεν συνιστάται το Rasitrio σε μητέρες που θηλάζουν. Εάν επιθυμείτε να θηλάσετε ο γιατρός σας θα επιλέξει άλλη θεραπεία για σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Αυτό το φάρμακο μπορεί να σας κάνει να νιώσετε ζάλη. Εάν αισθανθείτε αυτό το σύμπτωμα, να μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανές.

3. Πώς να πάρετε το Rasitrio

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας και μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δόση. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνήθης δόση του Rasitrio είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Τρόπος χορήγησης

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο με λίγο νερό. Πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rasitrio από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε παρά πολλά δισκία Rasitrio, συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειάζεστε ιατρική φροντίδα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rasitrio

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση αυτού του φαρμάκου, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε και μετά πάρτε την επόμενη δόση σας στη συνηθισμένη ώρα. Εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση σας, απλώς πάρτε την τη συνήθη ώρα. **Μην** πάρετε διπλή δόση (δύο δισκία μαζί) για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, ακόμη κι εάν αισθάνεστε καλά (εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας).

Άτομα με υψηλή αρτηριακή πίεση συχνά δεν αισθάνονται συμπτώματα. Αρκετοί μπορεί να νιώθουν φυσιολογικά. Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε το φάρμακο αυτό σύμφωνα με τις συμβουλές του γιατρού σας, ώστε να έχετε τα καλύτερα αποτελέσματα και να μειώσετε τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Τηρείτε τα ραντεβού με το γιατρό σας, ακόμα κι αν αισθάνεστε καλά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Μπορεί να χρειάζεται να διακόψετε το Rasitrio.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί για το Rasitrio είναι:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- ζάλη
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- οίδημα των χεριών, των αστραγάλων και των ποδιών (περιφερικό οίδημα).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν εμφανίσετε τα παρακάτω στην αρχή της θεραπείας σας:

Στην αρχή της θεραπείας με Rasitrio μπορεί να παρατηρηθεί λιποθυμία και/ή ελαφριά ζάλη που συνδέεται με χαμηλή αρτηριακή πίεση. Ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι είναι πιο επιρρεπείς σε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με χαμηλή αρτηριακή πίεση. Σε κλινικές μελέτες χαμηλή αρτηριακή πίεση παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν Rasitrio σε σχέση με εκείνους που λαμβάνουν μόνο έναν συνδυασμό αλυσκινένης/αμλοδιπίνης, αλυσκινένης/υδροχλωροθειαζίδης ή αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης (βλ. παράγραφο 2).

Οι παρακάτω, πιθανώς σοβαρές, ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με φάρμακα που περιέχουν μόνο αλυσκινίνη, μόνο αμλοδιπίνη ή μόνο υδροχλωροθειαζίδη.

Αλυσκινίνη

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές (μη γνωστή συχνότητα):

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα). **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας, εάν συμβεί οτιδήποτε από τα παρακάτω:**

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση με συμπτώματα όπως εξάνθημα, κνησμός, οίδημα στο πρόσωπο ή στα χείλη ή στη γλώσσα, δυσκολία στην αναπνοή, ζάλη.
- Ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα ή κιτρίνισμα δέρματος και ματιών (σημεία ηπατικής διαταραχής).

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- ζάλη.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- δερματικό εξάνθημα (μπορεί επίσης να είναι σημάδι αλλεργικών αντιδράσεων ή αγγειοοίδημα - βλ. «Σπάνιες» ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω)
- προβλήματα στα νεφρά συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (σοβαρά μειωμένη παραγωγή ούρων)
- οίδημα στα χέρια, στους αστραγάλους ή στα πόδια (περιφερικό οίδημα)
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (τοξική επιδερμική νεκρόλυση ή/και αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου – κοκκίνισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, στα μάτια ή στο στόμα, απολέπιση του δέρματος, πυρετός)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- αίσθημα παλμών
- βήχας
- εξάνθημα με κνησμό (κνίδωση)
- ηπατικά ένζυμα αυξημένα.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση)
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)
- αγγειοοίδημα (συμπτώματα στα οποία περιλαμβάνεται δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα, ζάλη)
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα
- κοκκίνισμα του δέρματος (ερύθυμα).

Αμλοδιπίνη

Σε ασθενείς που λάμβαναν αμλοδιπίνη μόνο, έχουν αναφερθεί οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- υπνηλία
- ζάλη
- πονοκέφαλος (ειδικά στην αρχή της θεραπείας)
- εξάνθεις
- κοιλιακός πόνος
- ναυτία
- οίδημα στους αστραγάλους
- οίδημα
- κούραση
- αίσθημα παλμών (συναίσθηση των χτύπων της καρδιάς σας).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- αϋπνία
- μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους)
- κατάθλιψη
- τρέμουλο
- διαταραγμένη αίσθηση της γεύσης
- αιφνίδια, προσωρινή απώλεια της συνείδησης
- μειωμένη δερματική ευαισθησία
- μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα
- διαταραχή της όρασης (συμπεριλαμβανομένης της διπλής όρασης (διπλωπίας))
- κουδούνισμα στα αυτιά

- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- λαχάνιασμα
- ρινική καταρροή
- έμετος
- στομαχική ενόχληση μετά από γεύμα
- αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης διάρροιας και δυσκοιλιότητας)
- ξηροστομία
- τριχόπτωση
- κοκκίνισμα του δέρματος
- δυσχρωμία του δέρματος
- υπερβολική εφίδρωση
- κνησμός, εξάνθημα
- γενικευμένο εξάνθημα
- πόνος στις αρθρώσεις
- μυϊκός πόνος
- μυϊκές κράμπες
- πόνος στην πλάτη
- διαταραχές της ούρησης
- ούρηση τη νύχτα
- συχνή ούρηση
- ανικανότητα
- διόγκωση του στήθους στους άνδρες
- θωρακικός πόνος
- αδυναμία
- πόνος
- αδιαθεσία
- αύξηση σωματικού βάρους
- μείωση σωματικού βάρους.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- σύγχυση.

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων
- αλλεργική αντίδραση με συμπτώματα όπως εξάνθημα, κνησμό, δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, ζάλη
- υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- αυξημένη μυϊκή δυσκαμψία και αδυναμία έκτασης (τεντώματος)
- αίσθηση μούδιασματος ή μυρμηκίασης με αίσθηση καύσου στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών
- καρδιακό επεισόδιο
- ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- βήχας
- έντονος πόνος στο άνω μέρος του στομάχου
- φλεγμονή της εσωτερικής επικάλυψης του στομάχου
- αιμορραγία, πόνος στα ούλα ή διόγκωση των ούλων
- φλεγμονή του ήπατος
- ηπατική διαταραχή η οποία μπορεί να εμφανιστεί μαζί με κίτρινο χρώμα στο δέρμα και τα μάτια ή σκούρο χρώμα στα ούρα
- παθολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας
- αγγειοοίδημα (δυσκολίες στην αναπνοή ή την κατάποση ή οίδημα του προσώπου, των χεριών και των ποδιών, των οφθαλμών, των χειλών ή/και της γλώσσας)
- δερματική αντίδραση με κοκκίνισμα και ξεφλούδισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, τα μάτια ή το στόμα, ξηροδερμία, εξάνθημα, κνησμούδες εξάνθημα

- δερματικό εξάνθημα με νιφάδες ή απολέπιση, εξάνθημα, ερυθρότητα δέρματος, εμφάνιση φυσαλίδων στα χείλη, στους οφθαλμούς ή το στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, πυρετός
- οίδημα κυρίως στο πρόσωπο και τον φάρυγγα
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο.

Υδροχλωροθειαζίδη

Σε ασθενείς που λάμβαναν υδροχλωροθειαζίδη μόνο, έχουν αναφερθεί οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο η συχνότητα δε μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο του καλίου στο αίμα
- αύξηση των λιπιδίων στο αίμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- υψηλό επίπεδο του ουρικού οξέος στο αίμα
- χαμηλό επίπεδο μαγνησίου στο αίμα
- χαμηλό επίπεδο νατρίου στο αίμα
- ζάλη, λιποθυμία σε όρθια στάση
- μειωμένη όρεξη
- ναυτία και έμετος
- εξάνθημα με φαγούρα και άλλοι τύποι εξανθήματος
- ανικανότητα για την επίτευξη ή τη διατήρηση στύσης.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων (μερικές φορές με αιμορραγία ή μώλωπες κάτω από το δέρμα)
- υψηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα
- υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- επιδείνωση της διαβητικής μεταβολικής κατάστασης
- κακή διάθεση (κατάθλιψη)
- διαταραχές ύπνου
- ζάλη
- πονοκέφαλος
- αίσθημα μουδιάσματος ή μυρμηκιάσματος
- διαταραχή της όρασης
- ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- κοιλιακή δυσφορία
- δυσκοιλιότητα
- διάρροια
- ηπατικές διαταραχές που μπορεί να παρουσιαστούν μαζί με κίτρινο δέρμα και οφθαλμούς
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο
- σάκχαρο στα ούρα.

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)

- πυρετός, πονόλαιμος ή έλκη στο στόμα, πιο συχνές λοιμώξεις (έλλειψη ή χαμηλό επίπεδο λευκοκυττάρων)
- ωχρο δέρμα, κόπωση, δυσκολία στην αναπνοή, σκουρόχρωμα ούρα (αιμολυτική αναιμία)
- εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, ζάλη (αντιδράσεις υπερευαισθησίας)
- σύγχυση, κούραση, μυϊκές συσπάσεις και σπασμοί, γρήγορη αναπνοή (υποχλωραιμική αλκάλωση)
- δυσκολία στην αναπνοή με πυρετό, βήχα και συριγμό, λαχάνιασμα (αναπνευστική δυσχέρεια συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και του πνευμονικού οιδήματος)
- ισχυρός πόνος στο πάνω μέρος της κοιλιάς (παγκρεατίτιδα)
- εξάνθημα στο πρόσωπο, πόνος στις αρθρώσεις, μυϊκή διαταραχή, πυρετός (ερυθηματώδης λύκος)

- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων με συμπτώματα όπως εξάνθημα, ιώδεις-κόκκινες κηλίδες, πυρετός (αγγειίτιδα)
- σοβαρή δερματοπάθεια που προκαλεί εξάνθημα, ερυθροδερμία, φλύκταινες στα χείλη, τους οφθαλμούς ή το στόμα, απολέπιση δέρματος, πυρετό (τοξική επιδερμική νεκρόλυση).

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- αδυναμία
- μώλωπες και συχνές λοιμώξεις (απλαστική αναιμία)
- μείωση στην όραση ή πόνος στα μάτια σας, λόγω της υψηλής πίεσης (πιθανά συμπτώματα του οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας)
- σοβαρή δερματική νόσος που προκαλεί εξάνθημα, κοκκίνισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, τα μάτια ή το στόμα, απολέπιση του δέρματος, πυρετός (πολύμορφο ερύθημα)
- μυϊκός σπασμός
- σοβαρά μειωμένη παραγωγή ούρων (πιθανά σημεία νεφρικής διαταραχής ή νεφρικής ανεπάρκειας), αδυναμία (εξασθένηση)
- πυρετός.

Εάν κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνεται σοβαρή, ενημερώστε το γιατρό σας. Ίσως χρειαστεί να διακόψετε το Rasitrio.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

5. Πως να φυλάσσεται το Rasitrio

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ/«EXP»». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε τα δισκία Rasitrio στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rasitrio

- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική), 10 mg αμλοδιπίνη (ως βεσυλική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη. Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, κροσποβιδόνη, ποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό, πυρίτιο άνυδρο κολλοειδές, υπομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, σιδήρου οξείδιο μαύρο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172).

Εμφάνιση του Rasitrio και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg είναι καφέ χρώματος, ωοειδή δισκία, με εντυπωμένο το «VIV» στη μία πλευρά και το «NVR» στην άλλη.

Το Rasitrio διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 14, 28, 56, 98 δισκία σε ημερολογιακά blisters. Επίσης διατίθεται σε πολλαπλές συσκευασίες των 98 δισκίων (2 συσκευασίες των 49) σε ημερολογιακά blisters.

Το Rasitrio διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 30 ή 90 δισκία σε blisters.

Το Rasitrio διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 56x1 δισκίο σε διάτρητο blister μονάδων δόσης.

Επίσης διατίθεται σε πολλαπλές συσκευασίες των 98x1 δισκίων (2 συσκευασίες των 49x1) σε διάτρητο blister μονάδων δόσης.

Μπορεί να μη διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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: +420 225 775 101

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

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

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>