

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 150 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ανοιχτό κίτρινο, αμφίκυρτο, ωοειδές δισκίο με λοξοτομημένα άκρα, με εντυπωμένα τα “T2” στη μία πλευρά και “NVR” στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rasilamlo ενδείκνυται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με τη μεμονωμένη λήψη είτε αλισκιρένης είτε αμλοδιπίνης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Rasilamlo είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Η αντιυπερτασική δράση εκδηλώνεται μέσα σε 1 εβδομάδα και η δράση είναι σχεδόν μέγιστη περίπου στις 4 εβδομάδες. Αν η αρτηριακή πίεση παραμένει αρρυθμιστή μετά από 4 έως 6 εβδομάδες θεραπείας, η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί έως τη μέγιστη δόση 300 mg αλισκιρένης/10 mg αμλοδιπίνης. Η δόση πρέπει να εξατομικευμένη και προσαρμοσμένη ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

Το Rasilamlo μπορεί να χορηγηθεί μαζί με άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα με εξαίρεση τη χρήση σε συνδυασμό με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AYA) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Δοσολογία σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με αλισκιρένη ή αμλοδιπίνη σε μονοθεραπεία
Rasilamlo 150 mg/5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με αλισκιρένη 150 mg ή αμλοδιπίνη 5 mg μόνο.

Ένας ασθενής που εμφανίζει ανεπιθύμητες ενέργειες που περιορίζουν τη δόση με οποιαδήποτε ουσία μόνη της μπορεί να αλλάξει θεραπεία σε Rasilamlo που περιέχει χαμηλότερη δόση αυτής της ουσίας, προκειμένου να επιτύχει παρόμοιες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης.

Πριν την αλλαγή σε συνδυασμό σταθερών δόσεων μπορεί να γίνει σύσταση για εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης για κάθε ένα από τα δύο συστατικά. Η άμεση αλλαγή από μονοθεραπεία στον συνδυασμό σταθερών δόσεων μπορεί να ληφθεί υπόψη όταν είναι κλινικά κατάλληλη και σε συμφωνία με την προαναφερθείσα δοσολογία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² και 59-30 ml/min/1,73 m², αντίστοιχα, βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το Rasilamlo δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η συνιστώμενη δοσολογία της αμλοδιπίνης δεν έχει ακόμη καθοριστεί στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasilamlo σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Rasilamlo, ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω. Επομένως, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η συνιστώμενη δόση έναρξης της αλσικιρένης σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι 150 mg. Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης στην πλειονότητα των ηλικιωμένων ασθενών αυξάνοντας την δόση στα 300 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Το Rasilamlo αντενδείκνυται σε παιδιά από τη γέννηση έως κάτω των 2 ετών και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας από 2 έως κάτω των 6 ετών εξαιτίας ανησυχιών για την ασφάλεια λόγω της πιθανής υπερβολικής έκθεσης στην αλσικιρένη (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 5.2 και 5.3).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Το Rasilamlo πρέπει να λαμβάνεται με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Η ταυτόχρονη λήψη με χυμό φρούτων και/ή ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα (συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε άλλα παράγωγα διυδροπυριδίνης.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος με αλσικιρένη.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).
- Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση αλσικιρένης με κυκλοσπορίνη και ιτρακοναζόλη, δύο πολύ ισχυρούς αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και άλλους ισχυρούς αναστολείς της P-gp (π.χ. κινιδίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).
- Η ταυτόχρονη χρήση Rasilamlo με έναν AMEA ή έναν AYA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 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.
- Παιδιά από τη γέννηση έως κάτω των 2 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.3).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικές

Σε περίπτωση σοβαρής και επιμένουσας διάρροιας, η θεραπεία με Rasilamlo 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.

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 μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), ειδικά αν συνδυάζονται φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου δεν συνιστάται ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ, συνδυάζοντας αλσικιρένη με έναν ΑΜΕΑ) ή ΑΥΑ). Αν η θεραπεία του διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο υπό την παρακολούθηση ειδικού και να υπόκειται σε συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

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 την αλσικιρένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 5.1).

Η αλσικιρένη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια υπό θεραπεία με φουροσεμίδη ή τορασεμίδη (βλ. παράγραφο 4.5).

Κίνδυνος συμπτωματικής υπότασης

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

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

Η υποογκαιμία ή η απώλεια άλατος πρέπει να διορθώνονται πριν την χορήγηση του Rasilamlo ή η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει υπό στενή ιατρική παρακολούθηση. Σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση που λαμβάνουν θεραπεία με Rasilamlo σε βραχυχρόνιες ελεγχόμενες δοκιμές, η συχνότητα εμφάνισης της υπότασης ήταν χαμηλή (0,2%).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε κλινικές μελέτες η αλσικιρένη δεν έχει μελετηθεί σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ ή $1,70$ mg/dl σε γυναίκες και ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ ή $2,00$ mg/dl σε άντρες και/ή εκτιμώμενο GFR < 30 ml/min/1,73 m^2), με ιστορικό νεφρικής κάθαρσης, νεφρωσικού συνδρόμου ή νεφραγγειακής υπέρτασης. Το Rasilamlo δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2).

Αναφορικά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Rasilamlo 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. 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.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου 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 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 συγχορήγηση.

Ηπατική δυσλειτουργία

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. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasilamlo σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφους 4.2 και 5.2).

Στένωση της αορτής και της μιτροειδούς, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

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

Στένωση των νεφρικών αρτηριών

Δεν υπάρχουν κλινικά ελεγχόμενα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Rasilamlo 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 φαρμάκων 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 συγχορηγείται 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. παράγραφο 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 Rasilamlo 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αλισκιρένη είναι ένα υπόστρωμα της *P-γλυκοπρωτεΐνης* (P-gr) και υπάρχει πιθανότητα υπερβολικής έκθεσης στην αλισκιρένη σε παιδιά με ανώριμο σύστημα μεταφοράς φαρμάκου P-gr. Η ηλικία στην οποία το σύστημα μεταφοράς είναι ώριμο δεν μπορεί να καθοριστεί (βλ. παραγράφους 5.2 και 5.3). Επομένως, το Rasilamlo αντενδείκνυται σε παιδιά από τη γέννηση έως κάτω των 2 ετών και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας από 2 έως κάτω των 6 ετών.

Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας από μία φαρμακοκινητική μελέτη θεραπείας με αλισκιρένη σε 39 παιδιά με υπέρταση ηλικίας από 6 έως κάτω των 18 ετών (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις του Rasilamlo

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων του Rasilamlo με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Επομένως, σε αυτή την παράγραφο παρέχονται πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστές για τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες.

Η συγχρόνηση αλισκιρένης και αμιλοδιπίνης δεν προκαλεί σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική έκθεση σταθερής κατάστασης (AUC) και στη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) οποιουδήποτε από τα δύο συστατικά σε υγιείς εθελοντές.

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αλισκιρένης

Αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)

- *Ισχυροί αναστολείς της P-gr*

Μια 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 συγχρόνηση της αλισκιρένης με ισχυρούς αναστολείς της P-gr (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2)

- *Χυμός φρούτων και ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα*

Η χορήγηση χυμού φρούτων μαζί με αλισκιρένη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC και της C_{max} της αλισκιρένης. Η συγχορήγηση χυμού γκρέιπφρουτ 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. Η συγχορήγηση χυμού πορτακαλιού ή μήλου με αλισκιρένη 150 mg οδήγησε σε μείωση 62% της AUC της αλισκιρένης ή σε μείωση 63% της AUC της αλισκιρένης, αντίστοιχα. Αυτή η μείωση πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή που προκαλούν τα συστατικά του χυμού φρούτων στην διαμεσολαβούμενη μέσω πολυπεπτιδίων που μεταφέρουν οργανικά ανιόντα πρόσληψη της αλισκιρένης μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επομένως, λόγω του κινδύνου της θεραπευτικής αποτυχίας, ο χυμός φρούτων δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το Rasilamlo. Η επίδραση των ροφημάτων που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα (συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων) στην απορρόφηση της αλισκιρένης δεν έχει διερευνηθεί. Ωστόσο, ουσίες που δυνητικά αναστέλλουν τη διαμεσολαβούμενη από πολυπεπτίδια μεταφοράς οργανικών ανιόντων πρόσληψη της αλισκιρένης περιέχονται στα φρούτα, τα λαχανικά, και σε πολλά άλλα φυτικά προϊόντα. Κατά συνέπεια, ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα, συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων, δε θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με το Rasilamlo.

Διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ με αλισκιρένη, ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ

Δεδομένα από κλινικές μελέτες έδειξαν ότι ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ μέσω της συνδυασμένης χρήσης ΑΜΕΑ, ΑΥΑ ή αλισκιρένης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπόταση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνο παράγοντα ΣΡΑΑ (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση

- *Αλληλεπιδράσεις της P-gr*

Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gr) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύρια εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης (βλ. παράγραφο 5.2). 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.

- *Ήπιοι 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 μελέτες. 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, τελιθρομυκίνη, 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 (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.

- *Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)*

Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης. Σε ορισμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία (αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς) η χορήγηση αλισκιρένης 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 στο συνδυασμό της αλισκιρένης με ένα ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

- *Φουροσεμίδη και τορασεμίδη*

Η από του στόματος συγχορήγηση αλισκιρένης με φουροσεμίδη δεν είχε καμιά επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης όμως μείωσε την έκθεση στη φουροσεμίδη κατά 20-30% (δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φουροσεμίδη 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 φουροσεμίδη σε μονοθεραπεία. Το μέσο βάρος των ασθενών που λάβανε ταυτόχρονα φουροσεμίδη με 300 mg αλισκιρένη (84,6 kg) ήταν υψηλότερο από ότι το βάρος των ασθενών που έλαβαν μόνο φουροσεμίδη (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 φουροσεμίδη ή τορασεμίδη, 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). Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επιπρόσθετη επίδραση των διαφορετικών τύπων τροφών και/ή ροφημάτων, ωστόσο η δυνατότητα για μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης λόγω αυτής της επιπρόσθετης επίδρασης δεν έχει μελετηθεί και κατά συνέπεια δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση αλισκιρένης με χυμό φρούτων ή ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα, συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων, θα πρέπει να αποφεύγεται.

Όχι αλληλεπιδράσεις

- Ουσίες που έχουν διερευνηθεί σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες της αλισκιρένης περιλαμβάνουν ασενοκουμαρόλη, ατενολόλη, σελεκοξίμη, πιουλιταζόνη, αλλοπουρινόλη, ισοσορβίδη-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 συγχορηγούμενων 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 (ΠΜΟΑ)*

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

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αμλοδιπίνης
Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη
Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση

- *Αναστολείς του CYP3A4*

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς 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 συγχρόνηση 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 συγχωρηγείται 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 συγχωρήγησης αναστολέων διαύλων του ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήθη 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 συγχωρήγηση 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.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που συνταγογραφούν Rasilamlo 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 Rasilamlo 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 ΣΡΑΑ έχουν συσχετιστεί με σοβαρές εμβρυϊκές δυσπλασίες και θάνατο του νεογνού. Όπως κάθε φάρμακο που δρα άμεσα στο ΣΡΑΑ, 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 αλμοδιπίνης 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.

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

Αν διαπιστωθεί κύηση στη διάρκεια της θεραπείας, το Rasilamlo 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.

Δεδομένου ότι υπάρχουν ανεπαρκείς/περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της αλισκιρένης και της αμλοδιπίνης στο μητρικό γάλα του ανθρώπου ή των ζώων, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη. Επομένως, δεν συνιστάται η χρήση του Rasilamlo σε γυναίκες που θηλάζουν.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Rasilamlo, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

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

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 (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η λήψη του Rasilamlo μπορεί ενίοτε να προκαλέσει ζάλη ή υπνηλία.

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες για το Rasilamlo είναι η υπόταση και το περιφερικό οίδημα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του Rasilamlo (αλισκιρένη και αμλοδιπίνη) και περιλαμβάνονται στον συνοπτικό πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να συμβούν με το Rasilamlo.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά συχνότητα, 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 ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το Rasilamlo ή με μονοθεραπεία με ένα ή και τα δύο συστατικά περιλαμβάνονται στον παρακάτω πίνακα. Για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με περισσότερα από ένα συστατικά ενός συνδυασμού σταθερής δόσης, η υψηλότερη συχνότητα αναγράφεται στον παρακάτω πίνακα.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία ^{am} , θρομβοπενία ^{am}
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις ^a , αντιδράσεις υπερευαισθησίας ^a
Πολύ σπάνιες	Αλλεργικές αντιδράσεις ^{am}
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ σπάνιες	Υπεργλυκαιμία ^{am}
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αϋπνία ^{am} , μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους) ^{am} , κατάθλιψη ^{am}
Σπάνιες	Σύγχυση ^{am}
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Υπνηλία ^{am} , κεφαλαλγία (ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας) ^{am}
Όχι συχνές	Τρόμος ^{am} , δυσγευσία ^{am} , συγκοπή ^{am} , υπαισθησία ^{am} , παραισθησία ^{am}
Πολύ σπάνιες	Υπερτονία ^{am} , περιφερική νευροπάθεια ^{am}
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας) ^{am}
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Εμβοές ^{am}
Μη γνωστές	Ίλιγγος ^a

Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Ζάλη ^{a,am} , αίσθημα παλμών ^{a,am} , περιφερικό οίδημα ^{c,a,am*}
Πολύ σπάνιες	Έμφραγμα του μυοκαρδίου ^{am} , αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης της βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής) ^{am}
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Έξαψη ^{am} , υπόταση ^{c,a,am}
Πολύ σπάνιες	Αγγειίτιδα ^{am}
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Δύσπνοια ^{a, am} , ρινίτιδα ^{am} , βήχας ^{a,am}
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Διάρροια ^a , κοιλιακό άλγος ^{am} , ναυτία ^{a,am}
Όχι συχνές	Έμετος ^{a,am} , δυσπεψία ^{am} , μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας και δυσκοιλιότητας) ^{am} , ξηροστομία ^{am}
Πολύ σπάνιες	Πανγκρεατίτιδα ^{am} , γαστρίτιδα ^{am} , υπερπλασία των σύλων ^{am}
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ σπάνιες	Ηπατίτιδα ^{a,am} , ίκτερος ^{a,am} , αύξηση ηπατικών ενζύμων (ομοιάζουσα κυρίως με χολόσταση) ^{am}
Μη γνωστές	Ηπατικές διαταραχές ^{a,**} , ηπατική ανεπάρκεια ^{a,***}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένων συνδρόμου Stevens-Johnson ^a , τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) ^a , αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου ^a , εξάνθημα ^{a,am} , κνησμός ^{a,am} , κνίδωση ^{a,am} , αλωπεκία ^{am} , πορφύρα ^{am} , δυσχρωματισμός δέρματος ^{am} , υπερίδρωση ^{am} , εξάνθημα ^{am}
Σπάνιες	Αγγειοοίδημα ^a , ερύθημα ^a
Πολύ σπάνιες	Πολύμορφο ερύθημα ^{am} , αποφολιδωτική δερματίτιδα ^{am} , σύνδρομο Stevens-Johnson ^{am} , οίδημα Quincke ^{am} , φωτοευαισθησία ^{am}
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Αρθραλγία ^{a,am} , οίδημα των αστραγάλων ^{am}
Όχι συχνές	Μυαλγία ^{am} , μυϊκές κράμπες ^{am} , οσφυαλγία ^{am}
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια ^a , νεφρική δυσλειτουργία ^a , διαταραχή ούρησης ^{am} , νυκτουρία ^{am} , συχνοουρία ^{am}
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	Ανικανότητα ^{am} , γυναικομαστία ^{am}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Κόπωση ^{am}
Όχι συχνές	Θωρακικό άλγος ^{am} , εξασθένιση ^{am} , άλγος ^{am} , αίσθημα κακουχίας ^{am}

Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Υπερκαλιαιμία ^a
Όχι συχνές	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα ^a , αύξηση σωματικού βάρους ^{am} , μείωση σωματικού βάρους ^{am}
Σπάνιες	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη ^a , αιματοκρίτης μειωμένος ^a , κρεατινίνη αίματος αυξημένη ^a
Μη γνωστές	Υπονατρίαζα ^a

^c Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν με το Rasilamlo,

^a Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μονοθεραπεία με αλισκιρένη,

^{am} Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη,

* Το περιφερικό οίδημα είναι μια γνωστή, δοσοεξαρτώμενη ανεπιθύμητη ενέργεια της αμλοδιπίνης και έχει επίσης αναφερθεί με τη θεραπεία με αλισκιρένη από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια του Rasilamlo σε κλινικές δοκιμές ήταν το περιφερικό οίδημα, το οποίο παρατηρήθηκε σε συχνότητα χαμηλότερη ή ίση με αυτήν των αντίστοιχων δόσεων αμλοδιπίνης, αλλά υψηλότερη από αυτήν με την αλισκιρένη.

** 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.

Πρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

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

Αλισκιρένη

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 εμφανίστηκε σπάνια με ποσοστά εμφάνισης συγκρίσιμα με αυτά της θεραπείας με εικονικό φάρμακο ή με τα φάρμακα σύγκρισης.

Περιστατικά αγγειοοιδήματος ή συμπτωμάτων που υποδηλώνουν αγγειοοίδημα (οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τον λαιμό και/ή τη γλώσσα) έχουν επίσης αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις σχετίστηκαν με τη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ).

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

Κάλιο ορού: Αυξήσεις του καλίου ορού έχουν παρατηρηθεί με αλισκιρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο σύστημα 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.

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 παρόμοιες με αυτές 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

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις έχει αναφερθεί εξωπυραμιδικό σύνδρομο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με το Rasilamlo. Η πιο πιθανή εκδήλωση της υπερδοσολογίας για το Rasilamlo θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης και της αμλοδιπίνης.

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.

Θεραπεία

Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση με το Rasilamlo, 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 δείχθει 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 αλίσκιρηνης 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 αλίσκιρηνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστολείς της ρενίνης, κωδικός ATC: C09XA53

Το Rasilamlo συνδυάζει δύο αντιυπερτασικές ουσίες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: η αλίσκιρηνη ανήκει στην κατηγορία των άμεσων αναστολέων της ρενίνης και η αμλοδιπίνη ανήκει στην κατηγορία των ανταγωνιστών ασβεστίου.

Rasilamlo

Η χρήση συνδυαστικής θεραπείας με αλίσκιρηνη και αμλοδιπίνη προκύπτει από τις δράσεις αυτών των δύο φαρμακευτικών προϊόντων σε διαφορετικά αλλά συμπληρωματικά συστήματα που ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση. Οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου δρουν εμποδίζοντας την εισροή ασβεστίου στα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος, εμποδίζοντας έτσι τη συστολή των λείων μυϊκών κυττάρων και την αγγειοσυστολή. Οι αναστολείς της ρενίνης καταστέλλουν την ενζυμική δράση της ρενίνης, αναστέλλοντας έτσι τον σχηματισμό Αγγειοτενσίνης II, του κύριου δραστικού μορίου του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ). Η αγγειοτενσίνη II προκαλεί αγγειοσυστολή και επαναπορρόφηση νατρίου και ύδατος. Έτσι, η αμλοδιπίνη αναστέλλει άμεσα την αγγειοσυστολή και μειώνει την αγγειακή αντίσταση, ενώ η αλίσκιρηνη, ελέγχοντας την παραγωγή της αγγειοτενσίνης II, μπορεί επίσης να αναστείλει την αγγειοσυστολή, αλλά επίσης μετατοπίζει την ισορροπία ύδατος και νατρίου προς τα επίπεδα που είναι απαραίτητα για νορμοτασικές συνθήκες. Η συνδυασμένη δράση της αλίσκιρηνης και της αμλοδιπίνης σε αυτούς τους δύο κεντρικούς παράγοντες ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης (αγγειοσυστολή και μεσολαβούμενες από το ΣΡΑΑ υπερτασικές δράσεις) οδηγεί σε πιο αποτελεσματικές αντιυπερτασικές δράσεις από αυτές που παρατηρούνται με τη μονοθεραπεία.

Το Rasilamlo μελετήθηκε σε αρκετές ελεγχόμενες με δραστική ουσία και με εικονικό φάρμακο δοκιμές και σε μακροχρόνιες δοκιμές οι οποίες περιελάμβαναν συνολικά 5.570 υπερτασικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση (διαστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ 90 mmHg και 109 mmHg).

Σε υπερτασικούς ασθενείς που δεν ελέγχονται με μονοθεραπεία με το ένα δραστικό συστατικό, η άπαξ ημερησίως χορήγηση του Rasilamlo παρείχε δοσοεξαρτώμενες κλινικά σημαντικές μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση.

Όταν χορηγείται σε ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς ούτε από την αλυσκινική ούτε από την αμλοδιπίνη, το Rasilamlo οδηγεί σε μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης μετά από μία εβδομάδα θεραπείας σε σχέση με τη μονοθεραπεία με το ένα δραστικό συστατικό και σχεδόν-μέγιστη δράση επιτυγχάνεται μετά από τέσσερις εβδομάδες θεραπείας.

Σε μια μελέτη 820 τυχαιοποιημένων ασθενών που δεν είχαν ανταποκριθεί επαρκώς στη θεραπεία με αλυσκινική 300 mg, ο συνδυασμός αλυσκινικής/αμλοδιπίνης 300 mg/10 mg παρείχε μειώσεις της συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης 18,0/13,1 mmHg, οι οποίες ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες από ό,τι με τη μονοθεραπεία με αλυσκινική 300 mg. Ο συνδυασμός σε δόση 300 mg/5 mg επίσης επέδειξε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης από ό,τι η μονοθεραπεία με αλυσκινική 300 mg. Σε ένα υποσύνολο 584 ασθενών, ο συνδυασμός αλυσκινικής/αμλοδιπίνης οδήγησε σε πρόσθετες μειώσεις στη μέση συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση της τάξης των 7,9/4,8 mmHg και 11,7/7,7 mmHg για τις περιεκτικότητες των 300/5 mg και 300/10 mg αντίστοιχα συγκριτικά με τα 300 mg αλυσκινικής (το υποσύνολο αποτελείται από ασθενείς χωρίς παθολογικές μετρήσεις, οι οποίες ορίζονται ως διαφορά στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) ≥ 10 mmHg κατά την έναρξη της μελέτης ή στο καταληκτικό σημείο).

Σε μια μελέτη 847 τυχαιοποιημένων ασθενών που δεν είχαν ανταποκριθεί επαρκώς στη θεραπεία με αμλοδιπίνη 10 mg, ο συνδυασμός αλυσκινικής/αμλοδιπίνης 150 mg/10 mg και 300 mg/10 mg παρείχε μειώσεις της συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης 11,0/9,0 mmHg και 14,4/11,0 mmHg αντίστοιχα, οι οποίες ήταν στατιστικά μεγαλύτερες από ό,τι με τη μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη 10 mg. Σε ένα υποσύνολο 549 ασθενών, ο συνδυασμός αλυσκινικής/αμλοδιπίνης οδήγησε σε πρόσθετες μειώσεις στη μέση συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση της τάξης των 4,0/2,2 mmHg και 7,6/4,7 mmHg για τις περιεκτικότητες των 150/10 mg και 300/10 mg αντίστοιχα συγκριτικά με τα 10 mg αμλοδιπίνης (το υποσύνολο αποτελείται από ασθενείς χωρίς παθολογικές μετρήσεις, οι οποίες ορίζονται ως διαφορά στη ΣΑΠ ≥ 10 mmHg κατά την έναρξη της μελέτης ή στο καταληκτικό σημείο).

Σε μια μελέτη σε 545 τυχαιοποιημένους ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί επαρκώς στην αμλοδιπίνη 5 mg, ο συνδυασμός αλυσκινικής 150 mg/αμλοδιπίνης 5 mg οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης από τους ασθενείς εκείνους που παρέμειναν στα 5 mg αμλοδιπίνης.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο παραγοντική μελέτη παράλληλων ομάδων διάρκειας 8 εβδομάδων σε 1.688 ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση, η θεραπεία με Rasilamlo σε δόσεις από 150 mg/5 mg σε 300 mg/10 mg οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενες κλινικά σημαντικές μέσες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (συστολικής/διαστολικής) οι οποίες κυμαίνονταν από 20,6/14,0 mmHg και 23,9/16,5 mmHg, αντίστοιχα, συγκριτικά με 15,4/10,2 mmHg για τα 300 mg αλυσκινικής, 21,0/13,8 mmHg για τα 10 mg αμλοδιπίνης και 6,8/5,4 mmHg με το εικονικό φάρμακο σε πληθυσμό ασθενών με μέση αρχική αρτηριακή πίεση της τάξης των 157,3/99,7 mmHg. Οι μειώσεις αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές έναντι του εικονικού φαρμάκου και της αλυσκινικής για όλες τις δόσεις. Οι μειώσεις με το συνδυασμό διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια του διαστήματος της 24-ωρης δόσης. Σε ένα υποσύνολο 1.069 ασθενών, το Rasilamlo οδήγησε σε μέσες μειώσεις στην αρτηριακή πίεση (συστολική/διαστολική) οι οποίες κυμαίνονταν μεταξύ 20,6/13,6 mmHg και 24,2/17,3 mmHg (το υποσύνολο των ασθενών χωρίς παθολογικές μετρήσεις, οι οποίες ορίζονται ως διαφορά στη ΣΑΠ ≥ 10 mmHg κατά την έναρξη της μελέτης ή στο καταληκτικό σημείο).

Η ασφάλεια του Rasilamlo έχει αξιολογηθεί σε μελέτες διάρκειας έως και ενός έτους.

Οι δράσεις του Rasilamlo στη θνησιμότητα όλων των αιτιών και στη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια και στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και τη βλάβη οργάνου-στόχου είναι επί του παρόντος άγνωστες.

Το Rasilamlo έχει χορηγηθεί σε περισσότερους από 2.800 ασθενείς σε ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων 372 ασθενών που έλαβαν θεραπεία επί ένα έτος ή περισσότερο. Η θεραπεία με Rasilamlo σε δόσεις έως 300 mg/10 mg είχε συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών παρόμοια με αυτήν των συστατικών μονοθεραπειών. Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών δεν έδειξε κανένα συσχετισμό με το φύλο, την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος, τη φυλή ή την εθνότητα. Δεν υπήρχαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες που να συνέβησαν ειδικά με το Rasilamlo, επιπρόσθετα σε αυτές που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τις μεμονωμένες μονοθεραπείες. Σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 1.688 ασθενείς με ήπια ή μέτρια υπέρταση, διακοπή της θεραπείας λόγω κλινικής ανεπιθύμητης ενέργειας σημειώθηκε στο 1,7% των ασθενών που λάμβαναν Rasilamlo έναντι 1,5% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

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 δόσοεξαρτώμενες 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 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 εθνότητας. 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 και στον β-αποκλειστή ατενολόλη. Αυτοί οι συνδυασμοί ήταν καλά ανεκτοί. Η αλισκιρένη επέφερε αθροιστική μείωση της αρτηριακής πίεσης όταν προστέθηκε 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 (≥ 65 ετών) και υπερήλικες ασθενείς (30% ≥ 75 ετών) 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 ανεπίπλεκη 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 καμιά ένδειξη φαινομένου αναπήδησης (rebound effect) για την αρτηριακή πίεση ή την PRA.

Σε μια 36-εβδομάδων μελέτη που συμμετείχαν 820 ασθενείς με ισχαιμική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση όπως αυτή αξιολογήθηκε από τον τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας, με την αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, επιπλέον της υπάρχουσας θεραπείας.

Τα συνδυασμένα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, επαναλαμβανόμενης καρδιακής προσβολής, εγκεφαλικού επεισοδίου και αιφνίδιου θανάτου με ανάνηψη ήταν παρόμοια με την ομάδα της αλισκιρένης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, σε ασθενείς που ελάμβαναν αλισκιρένη υπήρξε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό των υπερκαλιαμίων, 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 δοκιμή 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 τελικά αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αναλογία κινδύνου για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της τάξεως του 1,097 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (Όριο Αξιοπιστίας 95,4% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,987, 1,218, δίπλευρος έλεγχος $p = 0,0787$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (38,2% έναντι 30,3%). Συγκεκριμένα υπήρξε μια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της νεφρικής δυσλειτουργίας (14,5% έναντι 12,4%), υπερκαλιαιμίας (39,1% έναντι 29,0%), συμβαμάτων σχετιζόμενων με υπόταση (19,9% έναντι 16,3%) και επιβεβαιωμένου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (3,4% έναντι 2,7%) στα καταληκτικά σημεία. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Η προσθήκη αλισκιρένης 150 mg (αυξανόμενη μέχρι 300 mg εφόσον ήταν ανεκτή) στη συμβατική θεραπεία αξιολογήθηκε σε μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 1.639 ασθενείς νοσηλευόμενους λόγω ενός επεισοδίου οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III-IV κατά NYHA) με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, οι οποίοι ήταν αιμοδυναμικά σταθεροί κατά την έναρξη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος ή η επανεισαγωγή λόγω καρδιακής ανεπάρκειας εντός 6 μηνών. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αξιολογήθηκαν εντός 12 μηνών.

Η μελέτη δεν έδειξε όφελος υπέρ της αλισκιρένης όταν αυτή χορηγήθηκε επιπλέον της καθιερωμένης θεραπείας για την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και για τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μια μη-σημαντική επίδραση της αλισκιρένης με αναλογία κινδύνου 0,92 (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,76 1,12, $p = 0,41$, αλισκιρένη έναντι εικονικού φαρμάκου). Αναφέρθηκαν διαφορετικά αποτελέσματα στη θεραπεία με αλισκιρένη στη συνολική θνησιμότητα εντός 12 μηνών εξαρτώμενα από την κατάσταση του σακχαρώδη διαβήτη. Στην υποομάδα των ασθενών χωρίς σακχαρώδη διαβήτη η αναλογία κινδύνου ήταν 1,64 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1,15 2,33), ενώ στην υποομάδα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη η αναλογία κινδύνου ήταν 0,69 υπέρ της αλισκιρένης (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,50 0,94), p -value για την αλληλεπίδραση = 0,0003. Μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπερκαλιαιμίας (20,9% έναντι 17,5%), νεφρικής δυσλειτουργίας/νεφρικής ανεπάρκειας (16,6% έναντι 12,1%) και υπότασης (17,1% έναντι 12,6%) παρατηρήθηκε στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

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

Επί του παρόντος δεν διατίθενται μακροχρόνια δεδομένα αποτελεσματικότητας για την αλισκιρένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

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 Rasilamlo, αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και στον αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται στη χάλαση 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 δραστηκής νεφρικής ροής πλάσματος, χωρίς μεταβολή του κλάσματος διήθησης ή πρωτεϊνουρία.

Όπως και με άλλους αναστολείς 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 τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας, που ονομάζεται Μελέτη Αντιυπερτασικής και Αντιλιπιδαιμικής 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 τυχαίοποιήθηκαν 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], $p=0,20$.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rasilamlo 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

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 την 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 υπερτασικούς ασθενείς. 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.

Μεταφορές

Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gr) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύρια εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης.

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 έως 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 αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν δείχνουν ότι η ηλικία, το σωματικό βάρος ή το φύλο έχει οποιαδήποτε σημαντική επίδραση στην συστηματική έκθεση στην αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα αποτελέσματα από μία μελέτη *in vitro* του MDR1 σε ανθρώπινο ιστό κατέδειξαν ένα σχήμα στο οποίο η ωρίμανση του μεταφορέα MDR1 (P-gp) εξαρτάται από την ηλικία και τον ιστό. Παρατηρήθηκε μία υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων ως προς τα επίπεδα έκφρασης του mRNA (έως και 600 φορές). Η έκφραση του ηπατικού MDR1 mRNA ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη σε δείγματα από έμβρυα, νεογνά και βρέφη έως 23 μηνών.

Η ηλικία στην οποία το σύστημα μεταφοράς είναι ώριμο δεν μπορεί να καθοριστεί. Υπάρχει μία πιθανότητα υπερβολικής έκθεσης στην αλισκιρένη σε παιδιά με ανώριμο σύστημα MDR1 (P-gp) (βλ. 'Μεταφορείς' παραπάνω και παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.3).

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.

Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

Μετά από χορήγηση του Rasilamlo από του στόματος, ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα είναι 3 ώρες για την αλισκιρένη και 8 ώρες για την αμλοδιπίνη. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης του Rasilamlo είναι παρόμοια σε κατάσταση νηστείας με αυτά της αλισκιρένης και της αμλοδιπίνης όταν χορηγούνται ξεχωριστά ως μονοθεραπείες. Δεν έχει πραγματοποιηθεί μελέτη βιοϊσοδυναμίας υπό συνθήκες ελαφρού γεύματος για το Rasilamlo.

Τα αποτελέσματα από μια μελέτη επίδρασης της τροφής, στην οποία χρησιμοποιήθηκε πρότυπο γεύμα με υψηλά λιπαρά με το δισκίο σταθερού συνδυασμού 300 mg/10 mg, έδειξε ότι η τροφή μείωσε τον ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης της αλισκιρένης σε παρόμοιο βαθμό με τη μονοθεραπεία με αλισκιρένη. Όπως και με το σκεύασμα μονοθεραπείας, η τροφή δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης στο δισκίο σταθερού συνδυασμού.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Αλισκιρένη

Η αλισκιρένη είναι μία αποτελεσματική, άπαξ ημερησίως χορηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία για ενήλικες ασθενείς, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος και την εθνότητα.

Η AUC είναι 50% υψηλότερη στους ηλικιωμένους (>65 χρονών) από ότι στους σε ασθενείς νέας ηλικίας. Το φύλο, το σωματικό βάρος και η εθνότητα δεν έχουν καμιά κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης.

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 δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

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 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 σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Αμλοδιπίνη

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 απομάκρυνσης στους ηλικιωμένους ασθενείς. Οι αυξήσεις της AUC και της ημίσειας ζωής απομάκρυνσης σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν οι αναμενόμενες για την ηλικιακή ομάδα των ασθενών αυτής της μελέτης (βλ. παράγραφο 4.4).

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.

Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από νεφρική 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.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αλισκιρένη

Το ενδεχόμενο καρκινογένεσης εκτιμήθηκε σε μία μελέτη διάρκειας 2-ετών με αρουραίους καθώς και σε μία μελέτη διάρκειας 6-μηνών με διαγονιδιακούς ποντικούς. Δεν ανιχνεύθηκε πιθανότητα καρκινογένεσης. Ένα αδένωμα του παχέος εντέρου και ένα αδενοκαρκίνωμα 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 μεταλλαξιγόνο δυναμικό στις *in vitro* και *in vivo* μελέτες μεταλλαξιγένεσης. 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 ασφαλείας 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.

Μελέτες σε πειραματόζωα μικρής ηλικίας

Μία μελέτη τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους μικρής ηλικίας 8 ημέρες μετά τον τοκετό για 4 εβδομάδες με δόσεις αλισκιρένης στα 30, 100 ή 300 mg/kg/ημέρα. Υψηλή οξεία θνησιμότητα (εντός ωρών) και σοβαρή νοσηρότητα παρατηρήθηκαν στα 100 και τα 300 mg/kg/ημέρα (2,3 και 6,8 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (ΜΣΔΑ) σύμφωνα με τα mg/m² και με την υπόθεση ενός ενήλικα ασθενή 60 kg) χωρίς να τεκμηριώνεται η αιτία θανάτου και χωρίς να υπάρχουν σημεία ή πρόδρομα συμπτώματα. Η αναλογία της θανατηφόρου δόσης των 100 mg/kg/ημέρα και του επιπέδου απουσίας παρατήρησης ανεπιθύμητης δράσης (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) των 30 mg/kg/ημέρα είναι απρόσμενα χαμηλή.

Μία άλλη μελέτη τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους μικρής ηλικίας 14 ημέρες μετά τον τοκετό για 8 εβδομάδες με δόσεις αλισκιρένης στα 30, 100 ή 300 mg/kg/ημέρα. Καθυστερημένη θνησιμότητα παρατηρήθηκε στα 300 mg/kg/ημέρα (8,5 φορές την ΜΣΔΑ σύμφωνα με τα mg/m² και με την υπόθεση ενός ενήλικα ασθενή 60 kg) χωρίς να τεκμηριώνεται η αιτία θανάτου.

Για τους αρουραίους μικρής ηλικίας που επιβίωσαν, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην απόδοση ως προς τη συμπεριφορά ή την αναπαραγωγή.

Η έκθεση στην αλισκιρένη του πλάσματος (AUC) σε αρουραίους ηλικίας 8 ημερών ήταν σχεδόν 4 φορές υψηλότερη από εκείνη των αρουραίων ηλικίας 14 ημερών στα 100 mg/kg/ημέρα. Η έκθεση στην αλισκιρένη του πλάσματος σε αρουραίους ηλικίας 14 ημερών ήταν μεταξύ 85 και 387 φορές υψηλότερη από εκείνη των αρουραίων ηλικίας 64 ημερών.

Μία μελέτη μονής δόσης πραγματοποιήθηκε σε μικρούς αρουραίους ηλικίας 14, 21, 24, 28, 31 ή 36 ημερών μετά τον τοκετό. Δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα ή σοβαρή τοξικότητα. Η έκθεση στο πλάσμα ήταν περίπου 100 φορές υψηλότερη σε αρουραίους ηλικίας 14 ημερών και 3 φορές υψηλότερη σε αρουραίους ηλικίας 21 ημερών συγκριτικά με ενήλικες αρουραίους.

Μία μηχανιστική μελέτη πραγματοποιήθηκε για να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της ηλικίας, της έκθεσης στην αλισκιρένη και της έκφρασης των MDR1 και OATP2 της ωρίμανσης των αρουραίων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι αναπτυξιακές αλλαγές από την έκθεση στην αλισκιρένη συσχετιζόνταν με την ωρίμανση της οντογένεσης του μεταφορέα στη νήστιδα, το ήπαρ, το νεφρό και τον εγκέφαλο.

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε αρουραίους ηλικίας από 8 έως 28 ημέρες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση αλισκιρένης 3 mg/kg. Η κάθαρση της αλισκιρένης αυξήθηκε κατά τρόπο εξαρτώμενο από την ηλικία. Η κάθαρση σε αρουραίους ηλικίας 8 έως 14 ημερών ήταν παρόμοια, ωστόσο σε αυτές τις ηλικίες η κάθαρση ήταν μόνο περίπου 23% της κάθαρσης των αρουραίων ηλικίας 21 ημερών και 16% της κάθαρσης αρουραίων ηλικίας 28 ημερών.

Αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν ότι η υπερβολική έκθεση στην αλισκιρένη (>400 φορές υψηλότερη σε αρουραίους ηλικίας 8 ημερών συγκριτικά με ενήλικες αρουραίους) και η υψηλή οξεία τοξικότητα σε αρουραίους μικρής ηλικίας προκαλούνται από ανώριμο MDR1, που σημαίνει ότι σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανώριμο MDR1, υπάρχει πιθανότητα υπερβολικής έκθεσης στην αλισκιρένη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Αμλοδιπίνη

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

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μελέτες αναπαραγωγής με επίμυες και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, βασιζόμενοι 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 amlodipine besilate 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.

Rasilamlo

Μελέτες προκλινικής ασφάλειας έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός αλισκιρένης και αμλοδιπίνης ήταν καλά ανεκτός σε αρουραίους. Τα ευρήματα από τις μελέτες τοξικότητας από του στόματος 2- και 13-εβδομάδων σε αρουραίους συμφωνούσαν με αυτά της αλισκιρένης και της αμλοδιπίνης όταν αυτές οι δραστικές ουσίες χορηγούνται μόνες τους. Δεν υπήρχαν νέες τοξικότητες ή αυξημένοι βαθμοί σοβαρότητας της τοξικότητας που να σχετίζονται με οποιαδήποτε από τις δύο ουσίες.

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, κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

PVC/PCTFE – Alu κυψέλες:

18 μήνες

PA/Alu/PVC – Alu κυψέλες:

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

Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 280 δισκία (20 συσκευασίες των 14)

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:

Μονή συσκευασία που περιέχει 30, 90 δισκία

Συσκευασία μονάδων δόσης (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 56x1 δισκία

Πολλαπλές συσκευασίες μονάδων δόσης (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 98x1 δισκία (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) και 280 δισκία
(20 συσκευασίες των 14)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες ή όλες οι περιεκτικότητες.

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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/686/001-014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Απριλίου 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

Rasilamlo 150 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 10 mg αμλοδιπίνη (ως βεσυλική).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Κίτρινο, αμφίκυρτο, ωοειδές δισκίο με λοξοτομημένα άκρα, με εντυπωμένα τα “T7” στη μία πλευρά και “NVR” στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rasilamlo ενδείκνυται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με τη μεμονωμένη λήψη είτε αλισκιρένης είτε αμλοδιπίνης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Rasilamlo είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Η αντιυπερτασική δράση εκδηλώνεται μέσα σε 1 εβδομάδα και η δράση είναι σχεδόν μέγιστη περίπου στις 4 εβδομάδες. Αν η αρτηριακή πίεση παραμένει αρρυθμιστη μετά από 4 έως 6 εβδομάδες θεραπείας, η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί έως τη μέγιστη δόση 300 mg αλισκιρένης/10 mg αμλοδιπίνης. Η δόση πρέπει να εξατομικευμένη και προσαρμοσμένη ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

Το Rasilamlo μπορεί να χορηγηθεί μαζί με άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα με εξαίρεση τη χρήση σε συνδυασμό με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Δοσολογία σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με αλισκιρένη ή αμλοδιπίνη σε μονοθεραπεία
Rasilamlo 150 mg/10 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με αμλοδιπίνη 10 mg μόνο ή με Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Ένας ασθενής που εμφανίζει ανεπιθύμητες ενέργειες που περιορίζουν τη δόση με οποιαδήποτε ουσία μόνη της μπορεί να αλλάξει θεραπεία σε Rasilamlo που περιέχει χαμηλότερη δόση αυτής της ουσίας, προκειμένου να επιτύχει παρόμοιες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης.

Πριν την αλλαγή σε συνδυασμό σταθερών δόσεων μπορεί να γίνει σύσταση για εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης για κάθε ένα από τα δύο συστατικά. Η άμεση αλλαγή από μονοθεραπεία στον συνδυασμό σταθερών δόσεων μπορεί να ληφθεί υπόψη όταν είναι κλινικά κατάλληλη και σε συμφωνία με την προαναφερθείσα δοσολογία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² και 59-30 ml/min/1,73 m², αντίστοιχα, βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το Rasilamlo δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η συνιστώμενη δοσολογία της αμλοδιπίνης δεν έχει ακόμη καθοριστεί στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasilamlo σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Rasilamlo, ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω. Επομένως, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η συνιστώμενη δόση έναρξης της αλυσκιδίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι 150 mg. Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης στην πλειονότητα των ηλικιωμένων ασθενών αυξάνοντας την δόση στα 300 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Το Rasilamlo αντενδείκνυται σε παιδιά από τη γέννηση έως κάτω των 2 ετών και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας από 2 έως κάτω των 6 ετών εξαιτίας ανησυχιών για την ασφάλεια λόγω της πιθανής υπερβολικής έκθεσης στην αλυσκιδίνη (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 5.2 και 5.3).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Το Rasilamlo πρέπει να λαμβάνεται με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Η ταυτόχρονη λήψη με χυμό φρούτων και/ή ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα (συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε άλλα παράγωγα διυδροπυριδίνης.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος με αλυσκιδίνη.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).
- Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση αλυσκιδίνης με κυκλοσπορίνη και ιτρακοναζόλη, δύο πολύ ισχυρούς αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και άλλους ισχυρούς αναστολείς της P-gp (π.χ. κινιδίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).
- Η ταυτόχρονη χρήση Rasilamlo με έναν AMEA ή έναν AYA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 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.
- Παιδιά από τη γέννηση έως κάτω των 2 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.3).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικές

Σε περίπτωση σοβαρής και επιμένουσας διάρροιας, η θεραπεία με Rasilamlo 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.

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 μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), ειδικά αν συνδυάζονται φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου δεν συνιστάται ο διπλός αποκλεισμός του -ΣΡΑΑ, συνδυάζοντας αλσικιρένη με έναν ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ. Αν η θεραπεία του διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο υπό την παρακολούθηση ειδικού και να υπόκειται σε συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

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 την αλσικιρένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 5.1).

Η αλσικιρένη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια υπό θεραπεία με φουροσεμίδη ή τορασεμίδη (βλ. παράγραφο 4.5).

Κίνδυνος συμπτωματικής υπότασης

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

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

Η υποογκαιμία ή η απώλεια άλατος πρέπει να διορθώνονται πριν την χορήγηση του Rasilamlo ή η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει υπό στενή ιατρική παρακολούθηση. Σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση που λαμβάνουν θεραπεία με Rasilamlo σε βραχυχρόνιες ελεγχόμενες δοκιμές, η συχνότητα εμφάνισης της υπότασης ήταν χαμηλή (0,2%).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε κλινικές μελέτες η αλσικιρένη δεν έχει μελετηθεί σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ ή $1,70$ mg/dl σε γυναίκες και ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ ή $2,00$ mg/dl σε άντρες και/ή εκτιμώμενο GFR < 30 ml/min/1,73 m^2), με ιστορικό νεφρικής κάθαρσης, νεφρωσικού συνδρόμου ή νεφραγγειακής υπέρτασης. Το Rasilamlo δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2).

Αναφορικά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Rasilamlo 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. 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.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου 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 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 συγχορήγηση.

Ηπατική δυσλειτουργία

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. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasilamlo σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφους 4.2 και 5.2).

Στένωση της αορτής και της μιτροειδούς, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

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

Στένωση των νεφρικών αρτηριών

Δεν υπάρχουν κλινικά ελεγχόμενα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Rasilamlo 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 φαρμάκων 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 συγχορηγείται 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. παράγραφο 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 Rasilamlo 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αλισκιρένη είναι ένα υπόστρωμα της *P-γλυκοπρωτεΐνης* (P-gr) και υπάρχει πιθανότητα υπερβολικής έκθεσης στην αλισκιρένη σε παιδιά με ανώριμο σύστημα μεταφοράς φαρμάκου P-gr. Η ηλικία στην οποία το σύστημα μεταφοράς είναι ώριμο δεν μπορεί να καθοριστεί (βλ. παραγράφους 5.2 και 5.3). Επομένως, το Rasilamlo αντενδείκνυται σε παιδιά από τη γέννηση έως κάτω των 2 ετών και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας από 2 έως κάτω των 6 ετών.

Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας από μία φαρμακοκινητική μελέτη θεραπείας με αλισκιρένη σε 39 παιδιά με υπέρταση ηλικίας από 6 έως κάτω των 18 ετών (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις του Rasilamlo

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων του Rasilamlo με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Επομένως, σε αυτή την παράγραφο παρέχονται πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστές για τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες.

Η συγχορήγηση αλισκιρένης και αμιλοδιπίνης δεν προκαλεί σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική έκθεση σταθερής κατάστασης (AUC) και στη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) οποιουδήποτε από τα δύο συστατικά σε υγιείς εθελοντές.

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αλισκιρένης

Αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)

- *Ισχυροί αναστολείς της P-gr*

Μια 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-gr (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2)

- *Χυμός φρούτων και ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα*

Η χορήγηση χυμού φρούτων μαζί με αλισκιρένη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC και της C_{max} της αλισκιρένης. Η συγχορήγηση χυμού γκρέιπφρουτ 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. Η συγχορήγηση χυμού πορτακαλιού ή μήλου με αλισκιρένη 150 mg οδήγησε σε μείωση 62% της AUC της αλισκιρένης ή σε μείωση 63% της AUC της αλισκιρένης, αντίστοιχα. Αυτή η μείωση πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή που προκαλούν τα συστατικά του χυμού φρούτων στην διαμεσολαβούμενη μέσω πολυπεπτιδίων που μεταφέρουν οργανικά ανιόντα πρόσληψη της αλισκιρένης μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επομένως, λόγω του κινδύνου της θεραπευτικής αποτυχίας, ο χυμός φρούτων δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το Rasilamlo. Η επίδραση των ροφημάτων που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα (συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων) στην απορρόφηση της αλισκιρένης δεν έχει διερευνηθεί. Ωστόσο, ουσίες που δυνητικά αναστέλλουν τη διαμεσολαβούμενη από πολυπεπτίδια μεταφοράς οργανικών ανιόντων πρόσληψη της αλισκιρένης περιέχονται στα φρούτα, τα λαχανικά, και σε πολλά άλλα φυτικά προϊόντα. Κατά συνέπεια, ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα, συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων, δε θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με το Rasilamlo.

Διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ με αλισκιρένη, ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ

Δεδομένα από κλινικές μελέτες έδειξαν ότι ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ μέσω της συνδυασμένης χρήσης ΑΜΕΑ, ΑΥΑ ή αλισκιρένης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπόταση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνο παράγοντα ΣΡΑΑ (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση

- *Αλληλεπιδράσεις της P-gr*

Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gr) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύρια εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης (βλ. παράγραφο 5.2). 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.

- *Ήπιοι 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 μελέτες. 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, τελιθρομυκίνη, 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 (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.

- *Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)*

Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης. Σε ορισμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία (αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς) η χορήγηση αλισκιρένης 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 στο συνδυασμό της αλισκιρένης με ένα ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

- *Φουροσεμίδα και τορασεμίδα*

Η από του στόματος συγχορήγηση αλισκιρένης με φουροσεμίδα δεν είχε καμιά 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). Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επιπρόσθετη επίδραση των διαφορετικών τύπων τροφών και/ή ροφημάτων, ωστόσο η δυνατότητα για μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης λόγω αυτής της επιπρόσθετης επίδρασης δεν έχει μελετηθεί και κατά συνέπεια δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση αλισκιρένης με χυμό φρούτων ή ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα, συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων, θα πρέπει να αποφεύγεται.

Όχι αλληλεπιδράσεις

- Ουσίες που έχουν διερευνηθεί σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες της αλισκιρένης περιλαμβάνουν ασενοκουμαρόλη, ατενολόλη, σελεκοξίμη, πιουλιταζόνη, αλλοπουρινόλη, ισοσορβίδη-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 συγχορηγούμενων 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 (ΠΜΟΑ)*

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

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αμλοδιπίνης
Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη
Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση

- *Αναστολείς του CYP3A4*

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς 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 επαγωγών του CYP3A4 στην αμλοδιπίνη. Η συγχρόνηση των επαγωγών 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 συγχωρηγείται 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 συγχωρήγησης αναστολέων διαύλων του ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήθη 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 συγχωρήγηση 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.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που συνταγογραφούν Rasilamlo 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 Rasilamlo 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 ΣΡΑΑ έχουν συσχετιστεί με σοβαρές εμβρυϊκές δυσπλασίες και θάνατο του νεογνού. Όπως κάθε φάρμακο που δρα άμεσα στο ΣΡΑΑ, 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.

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

Αν διαπιστωθεί κύηση στη διάρκεια της θεραπείας, το Rasilamlo 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.

Δεδομένου ότι υπάρχουν ανεπαρκείς/περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της αλισκιρένης και της αμλοδιπίνης στο μητρικό γάλα του ανθρώπου ή των ζώων, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη. Επομένως, δεν συνιστάται η χρήση του Rasilamlo σε γυναίκες που θηλάζουν.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Rasilamlo, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

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

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 (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η λήψη του Rasilamlo 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, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία, η ικανότητα αντίδρασης μπορεί να διαταραχθεί.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες για το Rasilamlo είναι η υπόταση και το περιφερικό οίδημα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του Rasilamlo (αλισκιρένη και αμλοδιπίνη) και περιλαμβάνονται στον συνοπτικό πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να συμβούν με το Rasilamlo.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά συχνότητα, 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 ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το Rasilamlo ή με μονοθεραπεία με ένα ή και τα δύο συστατικά περιλαμβάνονται στον παρακάτω πίνακα. Για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με περισσότερα από ένα συστατικά ενός συνδυασμού σταθερής δόσης, η υψηλότερη συχνότητα αναγράφεται στον παρακάτω πίνακα.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία ^{am} , θρομβοπενία ^{am}
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις ^a , αντιδράσεις υπερευαισθησίας ^a
Πολύ σπάνιες	Αλλεργικές αντιδράσεις ^{am}
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ σπάνιες	Υπεργλυκαιμία ^{am}
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αϋπνία ^{am} , μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους) ^{am} , κατάθλιψη ^{am}
Σπάνιες	Σύγχυση ^{am}
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Υπνηλία ^{am} , κεφαλαλγία (ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας) ^{am}
Όχι συχνές	Τρόμος ^{am} , δυσγευσία ^{am} , συγκοπή ^{am} , υπαισθησία ^{am} , παραισθησία ^{am}
Πολύ σπάνιες	Υπέρταση ^{am} , περιφερική νευροπάθεια ^{am}
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας) ^{am}
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Εμβοές ^{am}
Μη γνωστές	Ίλιγγος ^a

Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Ζάλη ^{a,am} , αίσθημα παλμών ^{a,am} , περιφερικό οίδημα ^{c,a,am*}
Πολύ σπάνιες	Έμφραγμα του μυοκαρδίου ^{am} , αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης της βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κολλικής μαρμαρυγής) ^{am}
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Έξαψη ^{am} , υπόταση ^{c,a,am}
Πολύ σπάνιες	Αγγειίτιδα ^{am}
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Δύσπνοια ^{a, am} , ρινίτιδα ^{am} , βήχας ^{a,am}
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Διάρροια ^a , κοιλιακό άλγος ^{am} , ναυτία ^{a,am}
Όχι συχνές	Έμετος ^{a,am} , δυσπεψία ^{am} , μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας και δυσκοιλιότητας) ^{am} , ξηροστομία ^{am}
Πολύ σπάνιες	Πανγκρεατίτιδα ^{am} , γαστρίτιδα ^{am} , υπερπλασία των σύλων ^{am}
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ σπάνιες	Ηπατίτιδα ^{a,am} , ίκτερος ^{a,am} , αύξηση ηπατικών ενζύμων (ομοιάζουσα κυρίως με χολόσταση) ^{am}
Μη γνωστές	Ηπατικές διαταραχές ^{a,**} , ηπατική ανεπάρκεια ^{a,***}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένων συνδρόμου Stevens-Johnson ^a , τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) ^a , αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου ^a , εξάνθημα ^{a,am} , κνησμός ^{a,am} , κνίδωση ^{a,am} , αλωπεκία ^{am} , πορφύρα ^{am} , δυσχρωματισμός δέρματος ^{am} , υπερίδρωση ^{am} , εξάνθημα ^{am}
Σπάνιες	Αγγειοοίδημα ^a , ερύθημα ^a
Πολύ σπάνιες	Πολύμορφο ερύθημα ^{am} , αποφολιδωτική δερματίτιδα ^{am} , σύνδρομο Stevens-Johnson ^{am} , οίδημα Quincke ^{am} , φωτοευαισθησία ^{am}
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Αρθραλγία ^{a,am} , οίδημα των αστραγάλων ^{am}
Όχι συχνές	Μυαλγία ^{am} , μυϊκές κράμπες ^{am} , οσφυαλγία ^{am}
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια ^a , νεφρική δυσλειτουργία ^a , διαταραχή ούρησης ^{am} , νυκτουρία ^{am} , συχνοουρία ^{am}
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	Ανικανότητα ^{am} , γυναικομαστία ^{am}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Κόπωση ^{am}
Όχι συχνές	Θωρακικό άλγος ^{am} , εξασθένιση ^{am} , άλγος ^{am} , αίσθημα κακουχίας ^{am}

Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Υπερκαλιαιμία ^a
Όχι συχνές	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα ^a , αύξηση σωματικού βάρους ^{am} , μείωση σωματικού βάρους ^{am}
Σπάνιες	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη ^a , αιματοκρίτης μειωμένος ^a , κρεατινίνη αίματος αυξημένη ^a
Μη γνωστές	Υπονατρίαζα ^a

^c Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν με το Rasilamlo,

^a Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μονοθεραπεία με αλισκιρένη,

^{am} Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη,

* Το περιφερικό οίδημα είναι μια γνωστή, δοσοεξαρτώμενη ανεπιθύμητη ενέργεια της αμλοδιπίνης και έχει επίσης αναφερθεί με τη θεραπεία με αλισκιρένη από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια του Rasilamlo σε κλινικές δοκιμές ήταν το περιφερικό οίδημα, το οποίο παρατηρήθηκε σε συχνότητα χαμηλότερη ή ίση με αυτήν των αντίστοιχων δόσεων αμλοδιπίνης, αλλά υψηλότερη από αυτήν με την αλισκιρένη.

** 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.

Πρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

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

Αλισκιρένη

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 εμφανίστηκε σπάνια με ποσοστά εμφάνισης συγκρίσιμα με αυτά της θεραπείας με εικονικό φάρμακο ή με τα φάρμακα σύγκρισης.

Περιστατικά αγγειοοιδήματος ή συμπτωμάτων που υποδηλώνουν αγγειοοίδημα (οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τον λαιμό και/ή τη γλώσσα) έχουν επίσης αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις σχετίστηκαν με τη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ).

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

Κάλιο ορού: Αυξήσεις του καλίου ορού έχουν παρατηρηθεί με αλισκιρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο σύστημα 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 συγχρόνηση.

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 παρόμοιες με αυτές 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

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις έχει αναφερθεί εξωπυραμιδικό σύνδρομο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με το Rasilamlo. Η πιο πιθανή εκδήλωση της υπερδοσολογίας για το Rasilamlo θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης και της αμλοδιπίνης.

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 αντανάκλαστική ταχυκαρδία. Με την αμλοδιπίνη έχει επίσης αναφερθεί σημαντική και δυνητικώς παρατεταμένη συστηματική υπόταση που μπορεί να περιλαμβάνει έως και καταπληξία με θανατηφόρο κατάληξη.

Θεραπεία

Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση με το Rasilamlo, 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 δείχθει 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 αλίσκιρηνης 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 αλίσκιρηνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστολείς της ρενίνης, κωδικός ATC: C09XA53

Το Rasilamlo συνδυάζει δύο αντιυπερτασικές ουσίες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: η αλίσκιρηνη ανήκει στην κατηγορία των άμεσων αναστολέων της ρενίνης και η αμλοδιπίνη ανήκει στην κατηγορία των ανταγωνιστών ασβεστίου.

Rasilamlo

Η χρήση συνδυαστικής θεραπείας με αλίσκιρηνη και αμλοδιπίνη προκύπτει από τις δράσεις αυτών των δύο φαρμακευτικών προϊόντων σε διαφορετικά αλλά συμπληρωματικά συστήματα που ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση. Οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου δρουν εμποδίζοντας την εισροή ασβεστίου στα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος, εμποδίζοντας έτσι τη συστολή των λείων μυϊκών κυττάρων και την αγγειοσυστολή. Οι αναστολείς της ρενίνης καταστέλλουν την ενζυμική δράση της ρενίνης, αναστέλλοντας έτσι τον σχηματισμό Αγγειοτενσίνης II, του κύριου δραστικού μορίου του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ). Η αγγειοτενσίνη II προκαλεί αγγειοσυστολή και επαναπορρόφηση νατρίου και ύδατος. Έτσι, η αμλοδιπίνη αναστέλλει άμεσα την αγγειοσυστολή και μειώνει την αγγειακή αντίσταση, ενώ η αλίσκιρηνη, ελέγχοντας την παραγωγή της αγγειοτενσίνης II, μπορεί επίσης να αναστείλει την αγγειοσυστολή, αλλά επίσης μετατοπίζει την ισορροπία ύδατος και νατρίου προς τα επίπεδα που είναι απαραίτητα για νορμοτασικές συνθήκες. Η συνδυασμένη δράση της αλίσκιρηνης και της αμλοδιπίνης σε αυτούς τους δύο κεντρικούς παράγοντες ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης (αγγειοσυστολή και μεσολαβούμενες από το ΣΡΑΑ υπερτασικές δράσεις) οδηγεί σε πιο αποτελεσματικές αντιυπερτασικές δράσεις από αυτές που παρατηρούνται με τη μονοθεραπεία.

Το Rasilamlo μελετήθηκε σε αρκετές ελεγχόμενες με δραστική ουσία και με εικονικό φάρμακο δοκιμές και σε μακροχρόνιες δοκιμές οι οποίες περιελάμβαναν συνολικά 5.570 υπερτασικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση (διαστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ 90 mmHg και 109 mmHg).

Σε υπερτασικούς ασθενείς που δεν ελέγχονται με μονοθεραπεία με το ένα δραστικό συστατικό, η άπαξ ημερησίως χορήγηση του Rasilamlo παρείχε δοσοεξαρτώμενες κλινικά σημαντικές μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση.

Όταν χορηγείται σε ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς ούτε από την αλυσκινική ούτε από την αμλοδιπίνη, το Rasilamlo οδηγεί σε μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης μετά από μία εβδομάδα θεραπείας σε σχέση με τη μονοθεραπεία με το ένα δραστικό συστατικό και σχεδόν-μέγιστη δράση επιτυγχάνεται μετά από τέσσερις εβδομάδες θεραπείας.

Σε μια μελέτη 820 τυχαιοποιημένων ασθενών που δεν είχαν ανταποκριθεί επαρκώς στη θεραπεία με αλυσκινική 300 mg, ο συνδυασμός αλυσκινικής/αμλοδιπίνης 300 mg/10 mg παρείχε μειώσεις της συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης 18,0/13,1 mmHg, οι οποίες ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες από ό,τι με τη μονοθεραπεία με αλυσκινική 300 mg. Ο συνδυασμός σε δόση 300 mg/5 mg επίσης επέδειξε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης από ό,τι η μονοθεραπεία με αλυσκινική 300 mg. Σε ένα υποσύνολο 584 ασθενών, ο συνδυασμός αλυσκινικής/αμλοδιπίνης οδήγησε σε πρόσθετες μειώσεις στη μέση συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση της τάξης των 7,9/4,8 mmHg και 11,7/7,7 mmHg για τις περιεκτικότητες των 300/5 mg και 300/10 mg αντίστοιχα συγκριτικά με τα 300 mg αλυσκινικής (το υποσύνολο αποτελείται από ασθενείς χωρίς παθολογικές μετρήσεις, οι οποίες ορίζονται ως διαφορά στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) ≥ 10 mmHg κατά την έναρξη της μελέτης ή στο καταληκτικό σημείο).

Σε μια μελέτη 847 τυχαιοποιημένων ασθενών που δεν είχαν ανταποκριθεί επαρκώς στη θεραπεία με αμλοδιπίνη 10 mg, ο συνδυασμός αλυσκινικής/αμλοδιπίνης 150 mg/10 mg και 300 mg/10 mg παρείχε μειώσεις της συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης 11,0/9,0 mmHg και 14,4/11,0 mmHg αντίστοιχα, οι οποίες ήταν στατιστικά μεγαλύτερες από ό,τι με τη μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη 10 mg. Σε ένα υποσύνολο 549 ασθενών, ο συνδυασμός αλυσκινικής/αμλοδιπίνης οδήγησε σε πρόσθετες μειώσεις στη μέση συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση της τάξης των 4,0/2,2 mmHg και 7,6/4,7 mmHg για τις περιεκτικότητες των 150/10 mg και 300/10 mg αντίστοιχα συγκριτικά με τα 10 mg αμλοδιπίνης (το υποσύνολο αποτελείται από ασθενείς χωρίς παθολογικές μετρήσεις, οι οποίες ορίζονται ως διαφορά στη ΣΑΠ ≥ 10 mmHg κατά την έναρξη της μελέτης ή στο καταληκτικό σημείο).

Σε μια μελέτη σε 545 τυχαιοποιημένους ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί επαρκώς στην αμλοδιπίνη 5 mg, ο συνδυασμός αλυσκινικής 150 mg/αμλοδιπίνης 5 mg οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης από τους ασθενείς εκείνους που παρέμειναν στα 5 mg αμλοδιπίνης.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο παραγοντική μελέτη παράλληλων ομάδων διάρκειας 8 εβδομάδων σε 1.688 ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση, η θεραπεία με Rasilamlo σε δόσεις από 150 mg/5 mg σε 300 mg/10 mg οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενες κλινικά σημαντικές μέσες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (συστολικής/διαστολικής) οι οποίες κυμαίνονταν από 20,6/14,0 mmHg και 23,9/16,5 mmHg, αντίστοιχα, συγκριτικά με 15,4/10,2 mmHg για τα 300 mg αλυσκινικής, 21,0/13,8 mmHg για τα 10 mg αμλοδιπίνης και 6,8/5,4 mmHg με το εικονικό φάρμακο σε πληθυσμό ασθενών με μέση αρχική αρτηριακή πίεση της τάξης των 157,3/99,7 mmHg. Οι μειώσεις αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές έναντι του εικονικού φαρμάκου και της αλυσκινικής για όλες τις δόσεις. Οι μειώσεις με το συνδυασμό διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια του διαστήματος της 24-ωρης δόσης. Σε ένα υποσύνολο 1.069 ασθενών, το Rasilamlo οδήγησε σε μέσες μειώσεις στην αρτηριακή πίεση (συστολική/διαστολική) οι οποίες κυμαίνονταν μεταξύ 20,6/13,6 mmHg και 24,2/17,3 mmHg (το υποσύνολο των ασθενών χωρίς παθολογικές μετρήσεις, οι οποίες ορίζονται ως διαφορά στη ΣΑΠ ≥ 10 mmHg κατά την έναρξη της μελέτης ή στο καταληκτικό σημείο).

Η ασφάλεια του Rasilamlo έχει αξιολογηθεί σε μελέτες διάρκειας έως και ενός έτους.

Οι δράσεις του Rasilamlo στη θνησιμότητα όλων των αιτιών και στη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια και στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και τη βλάβη οργάνου-στόχου είναι επί του παρόντος άγνωστες.

Το Rasilamlo έχει χορηγηθεί σε περισσότερους από 2.800 ασθενείς σε ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων 372 ασθενών που έλαβαν θεραπεία επί ένα έτος ή περισσότερο. Η θεραπεία με Rasilamlo σε δόσεις έως 300 mg/10 mg είχε συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών παρόμοια με αυτήν των συστατικών μονοθεραπειών. Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών δεν έδειξε κανένα συσχετισμό με το φύλο, την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος, τη φυλή ή την εθνότητα. Δεν υπήρχαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες που να συνέβησαν ειδικά με το Rasilamlo, επιπρόσθετα σε αυτές που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τις μεμονωμένες μονοθεραπείες. Σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 1.688 ασθενείς με ήπια ή μέτρια υπέρταση, διακοπή της θεραπείας λόγω κλινικής ανεπιθύμητης ενέργειας σημειώθηκε στο 1,7% των ασθενών που λάμβαναν Rasilamlo έναντι 1,5% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

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 δόσοεξαρτώμενες 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 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 εθνότητας. 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 και στον β-αποκλειστή ατενολόλη. Αυτοί οι συνδυασμοί ήταν καλά ανεκτοί. Η αλισκιρένη επέφερε αθροιστική μείωση της αρτηριακής πίεσης όταν προστέθηκε 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 (≥ 65 ετών) και υπερήλικες ασθενείς (30% ≥ 75 ετών) 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 καμιά ένδειξη φαινομένου αναπήδησης (rebound effect) για την αρτηριακή πίεση ή την PRA.

Σε μια 36-εβδομάδων μελέτη που συμμετείχαν 820 ασθενείς με ισχαιμική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση όπως αυτή αξιολογήθηκε από τον τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας, με την αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, επιπλέον της υπάρχουσας θεραπείας.

Τα συνδυασμένα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, επαναλαμβανόμενης καρδιακής προσβολής, εγκεφαλικού επεισοδίου και αιφνίδιου θανάτου με ανάνηψη ήταν παρόμοια με την ομάδα της αλισκιρένης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, σε ασθενείς που ελάμβαναν αλισκιρένη υπήρξε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό των υπερκαλιαμίων, 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 τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή 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 τελικά αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αναλογία κινδύνου για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της τάξεως του 1,097 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (Όριο Αξιοπιστίας 95,4% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,987, 1,218, δίπλευρος έλεγχος $p = 0,0787$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (38,2% έναντι 30,3%). Συγκεκριμένα υπήρξε μια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της νεφρικής δυσλειτουργίας (14,5% έναντι 12,4%), υπερκαλιαιμίας (39,1% έναντι 29,0%), συμβαμάτων σχετιζόμενων με υπόταση (19,9% έναντι 16,3%) και επιβεβαιωμένου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (3,4% έναντι 2,7%) στα καταληκτικά σημεία. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Η προσθήκη αλισκιρένης 150 mg (αυξανόμενη μέχρι 300 mg εφόσον ήταν ανεκτή) στη συμβατική θεραπεία αξιολογήθηκε σε μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 1.639 ασθενείς νοσηλευόμενους λόγω ενός επεισοδίου οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III-IV κατά NYHA) με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, οι οποίοι ήταν αιμοδυναμικά σταθεροί κατά την έναρξη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος ή η επανεισαγωγή λόγω καρδιακής ανεπάρκειας εντός 6 μηνών. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αξιολογήθηκαν εντός 12 μηνών.

Η μελέτη δεν έδειξε όφελος υπέρ της αλισκιρένης όταν αυτή χορηγήθηκε επιπλέον της καθιερωμένης θεραπείας για την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και για τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μια μη-σημαντική επίδραση της αλισκιρένης με αναλογία κινδύνου 0,92 (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,76 1,12, $p = 0,41$, αλισκιρένη έναντι εικονικού φαρμάκου). Αναφέρθηκαν διαφορετικά αποτελέσματα στη θεραπεία με αλισκιρένη στη συνολική θνησιμότητα εντός 12 μηνών εξαρτώμενα από την κατάσταση του σακχαρώδη διαβήτη. Στην υποομάδα των ασθενών χωρίς σακχαρώδη διαβήτη η αναλογία κινδύνου ήταν 1,64 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1,15 2,33), ενώ στην υποομάδα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη η αναλογία κινδύνου ήταν 0,69 υπέρ της αλισκιρένης (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,50 0,94), p -value για την αλληλεπίδραση = 0,0003. Μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπερκαλιαιμίας (20,9% έναντι 17,5%), νεφρικής δυσλειτουργίας/νεφρικής ανεπάρκειας (16,6% έναντι 12,1%) και υπότασης (17,1% έναντι 12,6%) παρατηρήθηκε στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

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

Επί του παρόντος δεν διατίθενται μακροχρόνια δεδομένα αποτελεσματικότητας για την αλισκιρένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

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 Rasilamlo, αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και στον αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται στη χάλαση 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 δραστηκής νεφρικής ροής πλάσματος, χωρίς μεταβολή του κλάσματος διήθησης ή πρωτεϊνουρία.

Όπως και με άλλους αναστολείς 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 Αντιλιπιδαιμικής 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], $p=0,20$.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rasilamlo 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

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 την 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 υπερτασικούς ασθενείς. 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.

Μεταφορές

Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gr) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύρια εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης.

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 έως 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 αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν δείχνουν ότι η ηλικία, το σωματικό βάρος ή το φύλο έχει οποιαδήποτε σημαντική επίδραση στην συστηματική έκθεση στην αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα αποτελέσματα από μία μελέτη *in vitro* του MDR1 σε ανθρώπινο ιστό κατέδειξαν ένα σχήμα στο οποίο η ωρίμανση του μεταφορέα MDR1 (P-gp) εξαρτάται από την ηλικία και τον ιστό. Παρατηρήθηκε μία υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων ως προς τα επίπεδα έκφρασης του mRNA (έως και 600 φορές). Η έκφραση του ηπατικού MDR1 mRNA ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη σε δείγματα από έμβρυα, νεογνά και βρέφη έως 23 μηνών.

Η ηλικία στην οποία το σύστημα μεταφοράς είναι ώριμο δεν μπορεί να καθοριστεί. Υπάρχει μία πιθανότητα υπερβολικής έκθεσης στην αλισκιρένη σε παιδιά με ανώριμο σύστημα MDR1 (P-gp) (βλ. 'Μεταφορείς' παραπάνω και παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.3).

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.

Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

Μετά από χορήγηση του Rasilamlo από του στόματος, ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα είναι 3 ώρες για την αλισκιρένη και 8 ώρες για την αμλοδιπίνη. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης του Rasilamlo είναι παρόμοια σε κατάσταση νηστείας με αυτά της αλισκιρένης και της αμλοδιπίνης όταν χορηγούνται ξεχωριστά ως μονοθεραπείες. Δεν έχει πραγματοποιηθεί μελέτη βιοϊσοδυναμίας υπό συνθήκες ελαφρού γεύματος για το Rasilamlo.

Τα αποτελέσματα από μια μελέτη επίδρασης της τροφής, στην οποία χρησιμοποιήθηκε πρότυπο γεύμα με υψηλά λιπαρά με το δισκίο σταθερού συνδυασμού 300 mg/10 mg, έδειξε ότι η τροφή μείωσε τον ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης της αλισκιρένης σε παρόμοιο βαθμό με τη μονοθεραπεία με αλισκιρένη. Όπως και με το σκεύασμα μονοθεραπείας, η τροφή δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης στο δισκίο σταθερού συνδυασμού.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Αλισκιρένη

Η αλισκιρένη είναι μία αποτελεσματική, άπαξ ημερησίως χορηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία για ενήλικες ασθενείς, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος και την εθνότητα.

Η AUC είναι 50% υψηλότερη στους ηλικιωμένους (>65 χρονών) από ότι στους σε ασθενείς νέας ηλικίας. Το φύλο, το σωματικό βάρος και η εθνότητα δεν έχουν καμιά κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης.

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 δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

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 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 σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Αμλοδιπίνη

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 απομάκρυνσης στους ηλικιωμένους ασθενείς. Οι αυξήσεις της AUC και της ημίσειας ζωής απομάκρυνσης σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν οι αναμενόμενες για την ηλικιακή ομάδα των ασθενών αυτής της μελέτης (βλ. παράγραφο 4.4).

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.

Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από νεφρική 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.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αλισκιρένη

Το ενδεχόμενο καρκινογένεσης εκτιμήθηκε σε μία μελέτη διάρκειας 2-ετών με αρουραίους καθώς και σε μία μελέτη διάρκειας 6-μηνών με διαγονιδιακούς ποντικούς. Δεν ανιχνεύθηκε πιθανότητα καρκινογένεσης. Ένα αδένωμα του παχέος εντέρου και ένα αδenoκαρκίνωμα 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 μεταλλαξιγόνο δυναμικό στις *in vitro* και *in vivo* μελέτες μεταλλαξιγένεσης. 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 ασφαλείας 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.

Μελέτες σε πειραματόζωα μικρής ηλικίας

Μία μελέτη τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους μικρής ηλικίας 8 ημέρες μετά τον τοκετό για 4 εβδομάδες με δόσεις αλισκιρένης στα 30, 100 ή 300 mg/kg/ημέρα. Υψηλή οξεία θνησιμότητα (εντός ωρών) και σοβαρή νοσηρότητα παρατηρήθηκαν στα 100 και τα 300 mg/kg/ημέρα (2,3 και 6,8 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (ΜΣΔΑ) σύμφωνα με τα mg/m² και με την υπόθεση ενός ενήλικα ασθενή 60 kg) χωρίς να τεκμηριώνεται η αιτία θανάτου και χωρίς να υπάρχουν σημεία ή πρόδρομα συμπτώματα. Η αναλογία της θανατηφόρου δόσης των 100 mg/kg/ημέρα και του επιπέδου απουσίας παρατήρησης ανεπιθύμητης δράσης (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) των 30 mg/kg/ημέρα είναι απρόσμενα χαμηλή.

Μία άλλη μελέτη τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους μικρής ηλικίας 14 ημέρες μετά τον τοκετό για 8 εβδομάδες με δόσεις αλισκιρένης στα 30, 100 ή 300 mg/kg/ημέρα. Καθυστερημένη θνησιμότητα παρατηρήθηκε στα 300 mg/kg/ημέρα (8,5 φορές την ΜΣΔΑ σύμφωνα με τα mg/m² και με την υπόθεση ενός ενήλικα ασθενή 60 kg) χωρίς να τεκμηριώνεται η αιτία θανάτου.

Για τους αρουραίους μικρής ηλικίας που επιβίωσαν, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην απόδοση ως προς τη συμπεριφορά ή την αναπαραγωγή.

Η έκθεση στην αλισκιρένη του πλάσματος (AUC) σε αρουραίους ηλικίας 8 ημερών ήταν σχεδόν 4 φορές υψηλότερη από εκείνη των αρουραίων ηλικίας 14 ημερών στα 100 mg/kg/ημέρα. Η έκθεση στην αλισκιρένη του πλάσματος σε αρουραίους ηλικίας 14 ημερών ήταν μεταξύ 85 και 387 φορές υψηλότερη από εκείνη των αρουραίων ηλικίας 64 ημερών.

Μία μελέτη μονής δόσης πραγματοποιήθηκε σε μικρούς αρουραίους ηλικίας 14, 21, 24, 28, 31 ή 36 ημερών μετά τον τοκετό. Δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα ή σοβαρή τοξικότητα. Η έκθεση στο πλάσμα ήταν περίπου 100 φορές υψηλότερη σε αρουραίους ηλικίας 14 ημερών και 3 φορές υψηλότερη σε αρουραίους ηλικίας 21 ημερών συγκριτικά με ενήλικες αρουραίους.

Μία μηχανιστική μελέτη πραγματοποιήθηκε για να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της ηλικίας, της έκθεσης στην αλισκιρένη και της έκφρασης των MDR1 και OATP2 της ωρίμανσης των αρουραίων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι αναπτυξιακές αλλαγές από την έκθεση στην αλισκιρένη συσχετίζονταν με την ωρίμανση της οντογένεσης του μεταφορέα στη νήστιδα, το ήπαρ, το νεφρό και τον εγκέφαλο.

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε αρουραίους ηλικίας από 8 έως 28 ημέρες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση αλισκιρένης 3 mg/kg. Η κάθαρση της αλισκιρένης αυξήθηκε κατά τρόπο εξαρτώμενο από την ηλικία. Η κάθαρση σε αρουραίους ηλικίας 8 έως 14 ημερών ήταν παρόμοια, ωστόσο σε αυτές τις ηλικίες η κάθαρση ήταν μόνο περίπου 23% της κάθαρσης των αρουραίων ηλικίας 21 ημερών και 16% της κάθαρσης αρουραίων ηλικίας 28 ημερών.

Αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν ότι η υπερβολική έκθεση στην αλισκιρένη (>400 φορές υψηλότερη σε αρουραίους ηλικίας 8 ημερών συγκριτικά με ενήλικες αρουραίους) και η υψηλή οξεία τοξικότητα σε αρουραίους μικρής ηλικίας προκαλούνται από ανώριμο MDR1, που σημαίνει ότι σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανώριμο MDR1, υπάρχει πιθανότητα υπερβολικής έκθεσης στην αλισκιρένη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Αμλοδιπίνη

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

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μελέτες αναπαραγωγής με επίμυες και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, βασιζόμενοι 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 amlodipine besilate 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.

Rasilamlo

Μελέτες προκλινικής ασφάλειας έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός αλισκιρένης και αμλοδιπίνης ήταν καλά ανεκτός σε αρουραίους. Τα ευρήματα από τις μελέτες τοξικότητας από του στόματος 2- και 13-εβδομάδων σε αρουραίους συμφωνούσαν με αυτά της αλισκιρένης και της αμλοδιπίνης όταν αυτές οι δραστικές ουσίες χορηγούνται μόνες τους. Δεν υπήρχαν νέες τοξικότητες ή αυξημένοι βαθμοί σοβαρότητας της τοξικότητας που να σχετίζονται με οποιαδήποτε από τις δύο ουσίες.

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, κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

PVC/PCTFE – Alu κυψέλες:

18 μήνες

PA/Alu/PVC – Alu κυψέλες:

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

Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 280 δισκία (20 συσκευασίες των 14)

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:

Μονή συσκευασία που περιέχει 30, 90 δισκία

Συσκευασία μονάδων δόσης (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 56x1 δισκία

Πολλαπλές συσκευασίες μονάδων δόσης (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 98x1 δισκία (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) και 280 δισκία
(20 συσκευασίες των 14)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες ή όλες οι περιεκτικότητες.

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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/686/015-028

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Απριλίου 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

Rasilamlo 300 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Σκούρο κίτρινο, αμφίκυρτο, ωοειδές δισκίο με λοξοτομημένα άκρα, με εντυπωμένα τα “T11” στη μία πλευρά και “NVR” στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rasilamlo ενδείκνυται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με τη μεμονωμένη λήψη είτε αλισκιρένης είτε αμλοδιπίνης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Rasilamlo είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Η αντιυπερτασική δράση εκδηλώνεται μέσα σε 1 εβδομάδα και η δράση είναι σχεδόν μέγιστη περίπου στις 4 εβδομάδες. Αν η αρτηριακή πίεση παραμένει αρρυθμιστη μετά από 4 έως 6 εβδομάδες θεραπείας, η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί έως τη μέγιστη δόση 300 mg αλισκιρένης/10 mg αμλοδιπίνης. Η δόση πρέπει να εξατομικευμένη και προσαρμοσμένη ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

Το Rasilamlo μπορεί να χορηγηθεί μαζί με άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα με εξαίρεση τη χρήση σε συνδυασμό με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Δοσολογία σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με αλισκιρένη ή αμλοδιπίνη σε μονοθεραπεία
Rasilamlo 300 mg/5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με αλισκιρένη 300 mg μόνο ή με Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Ένας ασθενής που εμφανίζει ανεπιθύμητες ενέργειες που περιορίζουν τη δόση με οποιαδήποτε ουσία μόνη της μπορεί να αλλάξει θεραπεία σε Rasilamlo που περιέχει χαμηλότερη δόση αυτής της ουσίας, προκειμένου να επιτύχει παρόμοιες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης.

Πριν την αλλαγή σε συνδυασμό σταθερών δόσεων μπορεί να γίνει σύσταση για εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης για κάθε ένα από τα δύο συστατικά. Η άμεση αλλαγή από μονοθεραπεία στον συνδυασμό σταθερών δόσεων μπορεί να ληφθεί υπόψη όταν είναι κλινικά κατάλληλη και σε συμφωνία με την προαναφερθείσα δοσολογία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² και 59-30 ml/min/1,73 m², αντίστοιχα, βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το Rasilamlo δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η συνιστώμενη δοσολογία της αμλοδιπίνης δεν έχει ακόμη καθοριστεί στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasilamlo σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Rasilamlo, ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω. Επομένως, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η συνιστώμενη δόση έναρξης της αλσικιρένης σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι 150 mg. Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης στην πλειονότητα των ηλικιωμένων ασθενών αυξάνοντας την δόση στα 300 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Το Rasilamlo αντενδείκνυται σε παιδιά από τη γέννηση έως κάτω των 2 ετών και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας από 2 έως κάτω των 6 ετών εξαιτίας ανησυχιών για την ασφάλεια λόγω της πιθανής υπερβολικής έκθεσης στην αλσικιρένη (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 5.2 και 5.3).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Το Rasilamlo πρέπει να λαμβάνεται με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Η ταυτόχρονη λήψη με χυμό φρούτων και/ή ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα (συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε άλλα παράγωγα διυδροπυριδίνης.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος με αλσικιρένη.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).
- Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση αλσικιρένης με κυκλοσπορίνη και ιτρακοναζόλη, δύο πολύ ισχυρούς αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και άλλους ισχυρούς αναστολείς της P-gp (π.χ. κινιδίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).
- Η ταυτόχρονη χρήση Rasilamlo με έναν AMEA ή έναν AYA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 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.
- Παιδιά από τη γέννηση έως κάτω των 2 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.3).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικές

Σε περίπτωση σοβαρής και επιμένουσας διάρροιας, η θεραπεία με Rasilamlo 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.

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 μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), ειδικά αν συνδυάζονται φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου δεν συνιστάται ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ, συνδυάζοντας αλσικιρένη με έναν ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ. Αν η θεραπεία του διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο υπό την παρακολούθηση ειδικού και να υπόκειται σε συχνή στενή παρακολούθηση, της νεφρικής λειτουργίας των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

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 την αλσικιρένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 5.1).

Η αλσικιρένη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια υπό θεραπεία με φουροσεμίδη ή τορασεμίδη (βλ. παράγραφο 4.5).

Κίνδυνος συμπτωματικής υπότασης

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

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

Η υποογκαιμία ή η απώλεια άλατος πρέπει να διορθώνονται πριν την χορήγηση του Rasilamlo ή η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει υπό στενή ιατρική παρακολούθηση. Σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση που λαμβάνουν θεραπεία με Rasilamlo σε βραχυχρόνιες ελεγχόμενες δοκιμές, η συχνότητα εμφάνισης της υπότασης ήταν χαμηλή (0,2%).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε κλινικές μελέτες η αλσικιρένη δεν έχει μελετηθεί σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ ή $1,70$ mg/dl σε γυναίκες και ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ ή $2,00$ mg/dl σε άντρες και/ή εκτιμώμενο GFR < 30 ml/min/1,73 m^2), με ιστορικό νεφρικής κάθαρσης, νεφρωσικού συνδρόμου ή νεφραγγειακής υπέρτασης. Το Rasilamlo δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2).

Αναφορικά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Rasilamlo 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. 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.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου 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 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 συγχορήγηση.

Ηπατική δυσλειτουργία

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. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasilamlo σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφους 4.2 και 5.2).

Στένωση της αορτής και της μιτροειδούς, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

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

Στένωση των νεφρικών αρτηριών

Δεν υπάρχουν κλινικά ελεγχόμενα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Rasilamlo 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 φαρμάκων 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 συγχορηγείται 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. παράγραφο 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 Rasilamlo 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αλισκιρένη είναι ένα υπόστρωμα της *P-γλυκοπρωτεΐνης* (P-gr) και υπάρχει πιθανότητα υπερβολικής έκθεσης στην αλισκιρένη σε παιδιά με ανώριμο σύστημα μεταφοράς φαρμάκου P-gr. Η ηλικία στην οποία το σύστημα μεταφοράς είναι ώριμο δεν μπορεί να καθοριστεί (βλ. παραγράφους 5.2 και 5.3). Επομένως, το Rasilamlo αντενδείκνυται σε παιδιά από τη γέννηση έως κάτω των 2 ετών και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας από 2 έως κάτω των 6 ετών.

Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας από μία φαρμακοκινητική μελέτη θεραπείας με αλισκιρένη σε 39 παιδιά με υπέρταση ηλικίας από 6 έως κάτω των 18 ετών (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις του Rasilamlo

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων του Rasilamlo με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Επομένως, σε αυτή την παράγραφο παρέχονται πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστές για τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες.

Η συγχρόνηση αλισκιρένης και αμιλοδιπίνης δεν προκαλεί σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική έκθεση σταθερής κατάστασης (AUC) και στη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) οποιουδήποτε από τα δύο συστατικά σε υγιείς εθελοντές.

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αλισκιρένης

Αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)

- *Ισχυροί αναστολείς της P-gr*

Μια 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 συγχρόνηση της αλισκιρένης με ισχυρούς αναστολείς της P-gr (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2)

- *Χυμός φρούτων και ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα*

Η χορήγηση χυμού φρούτων μαζί με αλισκιρένη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC και της C_{max} της αλισκιρένης. Η συγχορήγηση χυμού γκρέιπφρουτ 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. Η συγχορήγηση χυμού πορτακαλιού ή μήλου με αλισκιρένη 150 mg οδήγησε σε μείωση 62% της AUC της αλισκιρένης ή σε μείωση 63% της AUC της αλισκιρένης, αντίστοιχα. Αυτή η μείωση πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή που προκαλούν τα συστατικά του χυμού φρούτων στην διαμεσολαβούμενη μέσω πολυπεπτιδίων που μεταφέρουν οργανικά ανιόντα πρόσληψη της αλισκιρένης μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επομένως, λόγω του κινδύνου της θεραπευτικής αποτυχίας, ο χυμός φρούτων δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το Rasilamlo. Η επίδραση των ροφημάτων που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα (συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων) στην απορρόφηση της αλισκιρένης δεν έχει διερευνηθεί. Ωστόσο, ουσίες που δυνητικά αναστέλλουν τη διαμεσολαβούμενη από πολυπεπτίδια μεταφοράς οργανικών ανιόντων πρόσληψη της αλισκιρένης περιέχονται στα φρούτα, τα λαχανικά, και σε πολλά άλλα φυτικά προϊόντα. Κατά συνέπεια, ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα, συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων, δε θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με το Rasilamlo.

Διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ με αλισκιρένη, ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ

Δεδομένα από κλινικές μελέτες έδειξαν ότι ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ μέσω της συνδυασμένης χρήσης ΑΜΕΑ, ΑΥΑ ή αλισκιρένης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπόταση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνο παράγοντα ΣΡΑΑ (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση

- *Αλληλεπιδράσεις της P-gr*

Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gr) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύρια εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης (βλ. παράγραφο 5.2). 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.

- *Ήπιοι 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 μελέτες. 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, τελιθρομυκίνη, 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 (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.

- *Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)*

Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης. Σε ορισμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία (αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς) η χορήγηση αλισκιρένης 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 στο συνδυασμό της αλισκιρένης με ένα ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

- *Φουροσεμίδη και τορασεμίδη*

Η από του στόματος συγχορήγηση αλισκιρένης με φουροσεμίδη δεν είχε καμιά επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης όμως μείωσε την έκθεση στη φουροσεμίδη κατά 20-30% (δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φουροσεμίδη 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 φουροσεμίδη σε μονοθεραπεία. Το μέσο βάρος των ασθενών που λάβανε ταυτόχρονα φουροσεμίδη με 300 mg αλισκιρένη (84,6 kg) ήταν υψηλότερο από ότι το βάρος των ασθενών που έλαβαν μόνο φουροσεμίδη (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 φουροσεμίδη ή τορασεμίδη, 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). Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επιπρόσθετη επίδραση των διαφορετικών τύπων τροφών και/ή ροφημάτων, ωστόσο η δυνατότητα για μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης λόγω αυτής της επιπρόσθετης επίδρασης δεν έχει μελετηθεί και κατά συνέπεια δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση αλισκιρένης με χυμό φρούτων ή ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα, συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων, θα πρέπει να αποφεύγεται.

Όχι αλληλεπιδράσεις

- Ουσίες που έχουν διερευνηθεί σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες της αλισκιρένης περιλαμβάνουν ασενοκουμαρόλη, ατενολόλη, σελεκοξίμη, πιουλιταζόνη, αλλοπουρινόλη, ισοσορβίδη-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 συγχορηγούμενων 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 (ΠΜΟΑ)*

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

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αμλοδιπίνης
Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη
Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση

- *Αναστολείς του CYP3A4*

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς 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 συγχρόνηση 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 συγχωρηγείται 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 συγχωρήγησης αναστολέων διαύλων του ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήθη 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 συγχωρήγηση 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.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που συνταγογραφούν Rasilamlo 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 Rasilamlo 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 ΣΡΑΑ έχουν συσχετιστεί με σοβαρές εμβρυϊκές δυσπλασίες και θάνατο του νεογνού. Όπως κάθε φάρμακο που δρα άμεσα στο ΣΡΑΑ, 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.

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

Αν διαπιστωθεί κύηση στη διάρκεια της θεραπείας, το Rasilamlo 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.

Δεδομένου ότι υπάρχουν ανεπαρκείς/περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της αλισκιρένης και της αμλοδιπίνης στο μητρικό γάλα του ανθρώπου ή των ζώων, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη. Επομένως, δεν συνιστάται η χρήση του Rasilamlo σε γυναίκες που θηλάζουν.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Rasilamlo, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

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

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 (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η λήψη του Rasilamlo 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, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία, η ικανότητα αντίδρασης μπορεί να διαταραχθεί.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες για το Rasilamlo είναι η υπόταση και το περιφερικό οίδημα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του Rasilamlo (αλισκιρένη και αμλοδιπίνη) και περιλαμβάνονται στον συνοπτικό πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να συμβούν με το Rasilamlo.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά συχνότητα, 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 ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το Rasilamlo ή με μονοθεραπεία με ένα ή και τα δύο συστατικά περιλαμβάνονται στον παρακάτω πίνακα. Για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με περισσότερα από ένα συστατικά ενός συνδυασμού σταθερής δόσης, η υψηλότερη συχνότητα αναγράφεται στον παρακάτω πίνακα.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία ^{am} , θρομβοπενία ^{am}
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις ^a , αντιδράσεις υπερευαισθησίας ^a
Πολύ σπάνιες	Αλλεργικές αντιδράσεις ^{am}
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ σπάνιες	Υπεργλυκαιμία ^{am}
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αϋπνία ^{am} , μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους) ^{am} , κατάθλιψη ^{am}
Σπάνιες	Σύγχυση ^{am}
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Υπνηλία ^{am} , κεφαλαλγία (ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας) ^{am}
Όχι συχνές	Τρόμος ^{am} , δυσγευσία ^{am} , συγκοπή ^{am} , υπαισθησία ^{am} , παραισθησία ^{am}
Πολύ σπάνιες	Υπερτονία ^{am} , περιφερική νευροπάθεια ^{am}
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας) ^{am}
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Εμβοές ^{am}
Μη γνωστές	Ίλιγγος ^a

Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Ζάλη ^{a,am} , αίσθημα παλμών ^{a,am} , περιφερικό οίδημα ^{c,a,am*}
Πολύ σπάνιες	Έμφραγμα του μυοκαρδίου ^{am} , αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης της βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κολλικής μαρμαρυγής) ^{am}
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Έξαψη ^{am} , υπόταση ^{c,a,am}
Πολύ σπάνιες	Αγγειίτιδα ^{am}
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Δύσπνοια ^{a, am} , ρινίτιδα ^{am} , βήχας ^{a,am}
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Διάρροια ^a , κοιλιακό άλγος ^{am} , ναυτία ^{a,am}
Όχι συχνές	Έμετος ^{a,am} , δυσπεψία ^{am} , μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας και δυσκοιλιότητας) ^{am} , ξηροστομία ^{am}
Πολύ σπάνιες	Πανγκρεατίτιδα ^{am} , γαστρίτιδα ^{am} , υπερπλασία των σύλων ^{am}
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ σπάνιες	Ηπατίτιδα ^{a,am} , ίκτερος ^{a,am} , αύξηση ηπατικών ενζύμων (ομοιάζουσα κυρίως με χολόσταση) ^{am}
Μη γνωστές	Ηπατικές διαταραχές ^{a,**} , ηπατική ανεπάρκεια ^{a,***}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένων συνδρόμου Stevens-Johnson ^a , τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) ^a , αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου ^a , εξάνθημα ^{a,am} , κνησμός ^{a,am} , κνίδωση ^{a,am} , αλωπεκία ^{am} , πορφύρα ^{am} , δυσχρωματισμός δέρματος ^{am} , υπερίδρωση ^{am} , εξάνθημα ^{am}
Σπάνιες	Αγγειοοίδημα ^a , ερύθημα ^a
Πολύ σπάνιες	Πολύμορφο ερύθημα ^{am} , αποφολιδωτική δερματίτιδα ^{am} , σύνδρομο Stevens-Johnson ^{am} , οίδημα Quincke ^{am} , φωτοευαισθησία ^{am}
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Αρθραλγία ^{a,am} , οίδημα των αστραγάλων ^{am}
Όχι συχνές	Μυαλγία ^{am} , μυϊκές κράμπες ^{am} , οσφυαλγία ^{am}
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια ^a , νεφρική δυσλειτουργία ^a , διαταραχή ούρησης ^{am} , νυκτουρία ^{am} , συχνοουρία ^{am}
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	Ανικανότητα ^{am} , γυναικομαστία ^{am}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Κόπωση ^{am}
Όχι συχνές	Θωρακικό άλγος ^{am} , εξασθένιση ^{am} , άλγος ^{am} , αίσθημα κακουχίας ^{am}

Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Υπερκαλιαιμία ^a
Όχι συχνές	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα ^a , αύξηση σωματικού βάρους ^{am} , μείωση σωματικού βάρους ^{am}
Σπάνιες	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη ^a , αιματοκρίτης μειωμένος ^a , κρεατινίνη αίματος αυξημένη ^a
Μη γνωστές	Υπονατρίαζα ^a

^c Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν με το Rasilamlo,

^a Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μονοθεραπεία με αλισκιρένη,

^{am} Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη,

* Το περιφερικό οίδημα είναι μια γνωστή, δοσοεξαρτώμενη ανεπιθύμητη ενέργεια της αμλοδιπίνης και έχει επίσης αναφερθεί με τη θεραπεία με αλισκιρένη από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια του Rasilamlo σε κλινικές δοκιμές ήταν το περιφερικό οίδημα, το οποίο παρατηρήθηκε σε συχνότητα χαμηλότερη ή ίση με αυτήν των αντίστοιχων δόσεων αμλοδιπίνης, αλλά υψηλότερη από αυτήν με την αλισκιρένη.

** 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.

Πρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

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

Αλισκιρένη

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 εμφανίστηκε σπάνια με ποσοστά εμφάνισης συγκρίσιμα με αυτά της θεραπείας με εικονικό φάρμακο ή με τα φάρμακα σύγκρισης.

Περιστατικά αγγειοοιδήματος ή συμπτωμάτων που υποδηλώνουν αγγειοοίδημα (οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τον λαιμό και/ή τη γλώσσα) έχουν επίσης αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις σχετίστηκαν με τη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ).

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

Κάλιο ορού: Αυξήσεις του καλίου ορού έχουν παρατηρηθεί με αλισκιρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο σύστημα 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.

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 παρόμοιες με αυτές 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

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις έχει αναφερθεί εξωπυραμιδικό σύνδρομο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με το Rasilamlo. Η πιο πιθανή εκδήλωση της υπερδοσολογίας για το Rasilamlo θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης και της αμλοδιπίνης.

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 ανταντακλαστική ταχυκαρδία. Με την αμλοδιπίνη έχει επίσης αναφερθεί σημαντική και δυνητικώς παρατεταμένη συστηματική υπόταση που μπορεί να περιλαμβάνει έως και καταπληξία με θανατηφόρο κατάληξη.

Θεραπεία

Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση με το Rasilamlo, 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 δείχθει 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 αλίσκιρηνής 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 αλίσκιρηνή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστολείς της ρενίνης, κωδικός ATC: C09XA53

Το Rasilamlo συνδυάζει δύο αντιυπερτασικές ουσίες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: η αλίσκιρηνή ανήκει στην κατηγορία των άμεσων αναστολέων της ρενίνης και η αμλοδιπίνη ανήκει στην κατηγορία των ανταγωνιστών ασβεστίου.

Rasilamlo

Η χρήση συνδυαστικής θεραπείας με αλίσκιρηνή και αμλοδιπίνη προκύπτει από τις δράσεις αυτών των δύο φαρμακευτικών προϊόντων σε διαφορετικά αλλά συμπληρωματικά συστήματα που ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση. Οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου δρουν εμποδίζοντας την εισροή ασβεστίου στα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος, εμποδίζοντας έτσι τη συστολή των λείων μυϊκών κυττάρων και την αγγειοσυστολή. Οι αναστολείς της ρενίνης καταστέλλουν την ενζυμική δράση της ρενίνης, αναστέλλοντας έτσι τον σχηματισμό Αγγειοτενσίνης II, του κύριου δραστικού μορίου του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ). Η αγγειοτενσίνη II προκαλεί αγγειοσυστολή και επαναπορρόφηση νατρίου και ύδατος. Έτσι, η αμλοδιπίνη αναστέλλει άμεσα την αγγειοσυστολή και μειώνει την αγγειακή αντίσταση, ενώ η αλίσκιρηνή, ελέγχοντας την παραγωγή της αγγειοτενσίνης II, μπορεί επίσης να αναστείλει την αγγειοσυστολή, αλλά επίσης μετατοπίζει την ισορροπία ύδατος και νατρίου προς τα επίπεδα που είναι απαραίτητα για νορμοτασικές συνθήκες. Η συνδυασμένη δράση της αλίσκιρηνής και της αμλοδιπίνης σε αυτούς τους δύο κεντρικούς παράγοντες ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης (αγγειοσυστολή και μεσολαβούμενες από το ΣΡΑΑ υπερτασικές δράσεις) οδηγεί σε πιο αποτελεσματικές αντιυπερτασικές δράσεις από αυτές που παρατηρούνται με τη μονοθεραπεία.

Το Rasilamlo μελετήθηκε σε αρκετές ελεγχόμενες με δραστική ουσία και με εικονικό φάρμακο δοκιμές και σε μακροχρόνιες δοκιμές οι οποίες περιελάμβαναν συνολικά 5.570 υπερτασικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση (διαστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ 90 mmHg και 109 mmHg).

Σε υπερτασικούς ασθενείς που δεν ελέγχονται με μονοθεραπεία με το ένα δραστικό συστατικό, η άπαξ ημερησίως χορήγηση του Rasilamlo παρείχε δοσοεξαρτώμενες κλινικά σημαντικές μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση.

Όταν χορηγείται σε ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς ούτε από την αλυσκινική ούτε από την αμλοδιπίνη, το Rasilamlo οδηγεί σε μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης μετά από μία εβδομάδα θεραπείας σε σχέση με τη μονοθεραπεία με το ένα δραστικό συστατικό και σχεδόν-μέγιστη δράση επιτυγχάνεται μετά από τέσσερις εβδομάδες θεραπείας.

Σε μια μελέτη 820 τυχαιοποιημένων ασθενών που δεν είχαν ανταποκριθεί επαρκώς στη θεραπεία με αλυσκινική 300 mg, ο συνδυασμός αλυσκινικής/αμλοδιπίνης 300 mg/10 mg παρείχε μειώσεις της συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης 18,0/13,1 mmHg, οι οποίες ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες από ό,τι με τη μονοθεραπεία με αλυσκινική 300 mg. Ο συνδυασμός σε δόση 300 mg/5 mg επίσης επέδειξε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης από ό,τι η μονοθεραπεία με αλυσκινική 300 mg. Σε ένα υποσύνολο 584 ασθενών, ο συνδυασμός αλυσκινικής/αμλοδιπίνης οδήγησε σε πρόσθετες μειώσεις στη μέση συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση της τάξης των 7,9/4,8 mmHg και 11,7/7,7 mmHg για τις περιεκτικότητες των 300/5 mg και 300/10 mg αντίστοιχα συγκριτικά με τα 300 mg αλυσκινικής (το υποσύνολο αποτελείται από ασθενείς χωρίς παθολογικές μετρήσεις, οι οποίες ορίζονται ως διαφορά στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) ≥ 10 mmHg κατά την έναρξη της μελέτης ή στο καταληκτικό σημείο).

Σε μια μελέτη 847 τυχαιοποιημένων ασθενών που δεν είχαν ανταποκριθεί επαρκώς στη θεραπεία με αμλοδιπίνη 10 mg, ο συνδυασμός αλυσκινικής/αμλοδιπίνης 150 mg/10 mg και 300 mg/10 mg παρείχε μειώσεις της συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης 11,0/9,0 mmHg και 14,4/11,0 mmHg αντίστοιχα, οι οποίες ήταν στατιστικά μεγαλύτερες από ό,τι με τη μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη 10 mg. Σε ένα υποσύνολο 549 ασθενών, ο συνδυασμός αλυσκινικής/αμλοδιπίνης οδήγησε σε πρόσθετες μειώσεις στη μέση συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση της τάξης των 4,0/2,2 mmHg και 7,6/4,7 mmHg για τις περιεκτικότητες των 150/10 mg και 300/10 mg αντίστοιχα συγκριτικά με τα 10 mg αμλοδιπίνης (το υποσύνολο αποτελείται από ασθενείς χωρίς παθολογικές μετρήσεις, οι οποίες ορίζονται ως διαφορά στη ΣΑΠ ≥ 10 mmHg κατά την έναρξη της μελέτης ή στο καταληκτικό σημείο).

Σε μια μελέτη σε 545 τυχαιοποιημένους ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί επαρκώς στην αμλοδιπίνη 5 mg, ο συνδυασμός αλυσκινικής 150 mg/αμλοδιπίνης 5 mg οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης από τους ασθενείς εκείνους που παρέμειναν στα 5 mg αμλοδιπίνης.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο παραγοντική μελέτη παράλληλων ομάδων διάρκειας 8 εβδομάδων σε 1.688 ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση, η θεραπεία με Rasilamlo σε δόσεις από 150 mg/5 mg σε 300 mg/10 mg οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενες κλινικά σημαντικές μέσες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (συστολικής/διαστολικής) οι οποίες κυμαίνονταν από 20,6/14,0 mmHg και 23,9/16,5 mmHg, αντίστοιχα, συγκριτικά με 15,4/10,2 mmHg για τα 300 mg αλυσκινικής, 21,0/13,8 mmHg για τα 10 mg αμλοδιπίνης και 6,8/5,4 mmHg με το εικονικό φάρμακο σε πληθυσμό ασθενών με μέση αρχική αρτηριακή πίεση της τάξης των 157,3/99,7 mmHg. Οι μειώσεις αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές έναντι του εικονικού φαρμάκου και της αλυσκινικής για όλες τις δόσεις. Οι μειώσεις με το συνδυασμό διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια του διαστήματος της 24-ωρης δόσης. Σε ένα υποσύνολο 1.069 ασθενών, το Rasilamlo οδήγησε σε μέσες μειώσεις στην αρτηριακή πίεση (συστολική/διαστολική) οι οποίες κυμαίνονταν μεταξύ 20,6/13,6 mmHg και 24,2/17,3 mmHg (το υποσύνολο των ασθενών χωρίς παθολογικές μετρήσεις, οι οποίες ορίζονται ως διαφορά στη ΣΑΠ ≥ 10 mmHg κατά την έναρξη της μελέτης ή στο καταληκτικό σημείο).

Η ασφάλεια του Rasilamlo έχει αξιολογηθεί σε μελέτες διάρκειας έως και ενός έτους.

Οι δράσεις του Rasilamlo στη θνησιμότητα όλων των αιτιών και στη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια και στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και τη βλάβη οργάνου-στόχου είναι επί του παρόντος άγνωστες.

Το Rasilamlo έχει χορηγηθεί σε περισσότερους από 2.800 ασθενείς σε ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων 372 ασθενών που έλαβαν θεραπεία επί ένα έτος ή περισσότερο. Η θεραπεία με Rasilamlo σε δόσεις έως 300 mg/10 mg είχε συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών παρόμοια με αυτήν των συστατικών μονοθεραπειών. Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών δεν έδειξε κανένα συσχετισμό με το φύλο, την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος, τη φυλή ή την εθνότητα. Δεν υπήρχαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες που να συνέβησαν ειδικά με το Rasilamlo, επιπρόσθετα σε αυτές που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τις μεμονωμένες μονοθεραπείες. Σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 1.688 ασθενείς με ήπια ή μέτρια υπέρταση, διακοπή της θεραπείας λόγω κλινικής ανεπιθύμητης ενέργειας σημειώθηκε στο 1,7% των ασθενών που λάμβαναν Rasilamlo έναντι 1,5% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

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 δόσοεξαρτώμενες 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 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 εθνότητας. 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 και στον β-αποκλειστή ατενολόλη. Αυτοί οι συνδυασμοί ήταν καλά ανεκτοί. Η αλισκιρένη επέφερε αθροιστική μείωση της αρτηριακής πίεσης όταν προστέθηκε 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 (≥ 65 ετών) και υπερήλικες ασθενείς (30% ≥ 75 ετών) 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 καμιά ένδειξη φαινομένου αναπήδησης (rebound effect) για την αρτηριακή πίεση ή την PRA.

Σε μια 36-εβδομάδων μελέτη που συμμετείχαν 820 ασθενείς με ισχαιμική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση όπως αυτή αξιολογήθηκε από τον τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας, με την αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, επιπλέον της υπάρχουσας θεραπείας.

Τα συνδυασμένα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, επαναλαμβανόμενης καρδιακής προσβολής, εγκεφαλικού επεισοδίου και αιφνίδιου θανάτου με ανάνηψη ήταν παρόμοια με την ομάδα της αλισκιρένης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, σε ασθενείς που ελάμβαναν αλισκιρένη υπήρξε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό των υπερκαλιαμίων, 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 δοκιμή 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 τελικά αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αναλογία κινδύνου για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της τάξεως του 1,09711 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (Όριο Αξιοπιστίας 95,4% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,987, 1,218, δίπλευρος έλεγχος $p = 0,0787$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (38,2% έναντι 30,3%). Συγκεκριμένα υπήρξε μια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της νεφρικής δυσλειτουργίας (14,5% έναντι 12,4%), υπερκαλιαιμίας (39,1% έναντι 29,0%), συμβαμάτων σχετιζόμενων με υπόταση (19,9% έναντι 16,3%) και επιβεβαιωμένου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (3,4% έναντι 2,7%) στα καταληκτικά σημεία. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Η προσθήκη αλισκιρένης 150 mg (αυξανόμενη μέχρι 300 mg εφόσον ήταν ανεκτή) στη συμβατική θεραπεία αξιολογήθηκε σε μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 1.639 ασθενείς νοσηλευόμενους λόγω ενός επεισοδίου οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III-IV κατά NYHA) με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, οι οποίοι ήταν αιμοδυναμικά σταθεροί κατά την έναρξη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος ή η επανεισαγωγή λόγω καρδιακής ανεπάρκειας εντός 6 μηνών. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αξιολογήθηκαν εντός 12 μηνών.

Η μελέτη δεν έδειξε όφελος υπέρ της αλισκιρένης όταν αυτή χορηγήθηκε επιπλέον της καθιερωμένης θεραπείας για την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και για τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μια μη-σημαντική επίδραση της αλισκιρένης με αναλογία κινδύνου 0,92 (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,76 1,12, $p = 0,41$, αλισκιρένη έναντι εικονικού φαρμάκου). Αναφέρθηκαν διαφορετικά αποτελέσματα στη θεραπεία με αλισκιρένη στη συνολική θνησιμότητα εντός 12 μηνών εξαρτώμενα από την κατάσταση του σακχαρώδη διαβήτη. Στην υποομάδα των ασθενών χωρίς σακχαρώδη διαβήτη η αναλογία κινδύνου ήταν 1,64 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1,15 2,33), ενώ στην υποομάδα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη η αναλογία κινδύνου ήταν 0,69 υπέρ της αλισκιρένης (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,50 0,94), p -value για την αλληλεπίδραση = 0,0003. Μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπερκαλιαιμίας (20,9% έναντι 17,5%), νεφρικής δυσλειτουργίας/νεφρικής ανεπάρκειας (16,6% έναντι 12,1%) και υπότασης (17,1% έναντι 12,6%) παρατηρήθηκε στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

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

Επί του παρόντος δεν διατίθενται μακροχρόνια δεδομένα αποτελεσματικότητας για την αλισκιρένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

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 Rasilamlo, αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και στον αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται στη χάλαση 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 δραστηκής νεφρικής ροής πλάσματος, χωρίς μεταβολή του κλάσματος διήθησης ή πρωτεϊνουρία.

Όπως και με άλλους αναστολείς 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 τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας, που ονομάζεται Μελέτη Αντιυπερτασικής και Αντιλιπιδαιμικής 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 τυχαίοποιήθηκαν 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], $p=0,20$.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rasilamlo 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

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 την 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 υπερτασικούς ασθενείς. 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.

Μεταφορές

Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gr) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύρια εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης.

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 έως 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 αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν δείχνουν ότι η ηλικία, το σωματικό βάρος ή το φύλο έχει οποιαδήποτε σημαντική επίδραση στην συστηματική έκθεση στην αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα αποτελέσματα από μία μελέτη *in vitro* του MDR1 σε ανθρώπινο ιστό κατέδειξαν ένα σχήμα στο οποίο η ωρίμανση του μεταφορέα MDR1 (P-gp) εξαρτάται από την ηλικία και τον ιστό. Παρατηρήθηκε μία υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων ως προς τα επίπεδα έκφρασης του mRNA (έως και 600 φορές). Η έκφραση του ηπατικού MDR1 mRNA ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη σε δείγματα από έμβρυα, νεογνά και βρέφη έως 23 μηνών.

Η ηλικία στην οποία το σύστημα μεταφοράς είναι ώριμο δεν μπορεί να καθοριστεί. Υπάρχει μία πιθανότητα υπερβολικής έκθεσης στην αλισκιρένη σε παιδιά με ανώριμο σύστημα MDR1 (P-gp) (βλ. 'Μεταφορείς' παραπάνω και παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.3).

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.

Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

Μετά από χορήγηση του Rasilamlo από του στόματος, ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα είναι 3 ώρες για την αλισκιρένη και 8 ώρες για την αμλοδιπίνη. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης του Rasilamlo είναι παρόμοια σε κατάσταση νηστείας με αυτά της αλισκιρένης και της αμλοδιπίνης όταν χορηγούνται ξεχωριστά ως μονοθεραπείες. Δεν έχει πραγματοποιηθεί μελέτη βιοϊσοδυναμίας υπό συνθήκες ελαφρού γεύματος για το Rasilamlo.

Τα αποτελέσματα από μια μελέτη επίδρασης της τροφής, στην οποία χρησιμοποιήθηκε πρότυπο γεύμα με υψηλά λιπαρά με το δισκίο σταθερού συνδυασμού 300 mg/10 mg, έδειξε ότι η τροφή μείωσε τον ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης της αλισκιρένης σε παρόμοιο βαθμό με τη μονοθεραπεία με αλισκιρένη. Όπως και με το σκεύασμα μονοθεραπείας, η τροφή δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης στο δισκίο σταθερού συνδυασμού.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Αλισκιρένη

Η αλισκιρένη είναι μία αποτελεσματική, άπαξ ημερησίως χορηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία για ενήλικες ασθενείς, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος και την εθνότητα.

Η AUC είναι 50% υψηλότερη στους ηλικιωμένους (>65 χρονών) από ότι στους σε ασθενείς νέας ηλικίας. Το φύλο, το σωματικό βάρος και η εθνότητα δεν έχουν καμιά κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης.

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 δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

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 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 σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Αμλοδιπίνη

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 απομάκρυνσης στους ηλικιωμένους ασθενείς. Οι αυξήσεις της AUC και της ημίσειας ζωής απομάκρυνσης σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν οι αναμενόμενες για την ηλικιακή ομάδα των ασθενών αυτής της μελέτης (βλ. παράγραφο 4.4).

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.

Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από νεφρική 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.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αλισκιρένη

Το ενδεχόμενο καρκινογένεσης εκτιμήθηκε σε μία μελέτη διάρκειας 2-ετών με αρουραίους καθώς και σε μία μελέτη διάρκειας 6-μηνών με διαγονιδιακούς ποντικούς. Δεν ανιχνεύθηκε πιθανότητα καρκινογένεσης. Ένα αδένωμα του παχέος εντέρου και ένα αδενοκαρκίνωμα 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 μεταλλαξιγόνο δυναμικό στις *in vitro* και *in vivo* μελέτες μεταλλαξιγένεσης. 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 ασφαλείας 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.

Μελέτες σε πειραματόζωα μικρής ηλικίας

Μία μελέτη τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους μικρής ηλικίας 8 ημέρες μετά τον τοκετό για 4 εβδομάδες με δόσεις αλισκιρένης στα 30, 100 ή 300 mg/kg/ημέρα. Υψηλή οξεία θνησιμότητα (εντός ωρών) και σοβαρή νοσηρότητα παρατηρήθηκαν στα 100 και τα 300 mg/kg/ημέρα (2,3 και 6,8 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (ΜΣΔΑ) σύμφωνα με τα mg/m² και με την υπόθεση ενός ενήλικα ασθενή 60 kg) χωρίς να τεκμηριώνεται η αιτία θανάτου και χωρίς να υπάρχουν σημεία ή πρόδρομα συμπτώματα. Η αναλογία της θανατηφόρου δόσης των 100 mg/kg/ημέρα και του επιπέδου απουσίας παρατήρησης ανεπιθύμητης δράσης (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) των 30 mg/kg/ημέρα είναι απρόσμενα χαμηλή.

Μία άλλη μελέτη τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους μικρής ηλικίας 14 ημέρες μετά τον τοκετό για 8 εβδομάδες με δόσεις αλισκιρένης στα 30, 100 ή 300 mg/kg/ημέρα. Καθυστερημένη θνησιμότητα παρατηρήθηκε στα 300 mg/kg/ημέρα (8,5 φορές την ΜΣΔΑ σύμφωνα με τα mg/m² και με την υπόθεση ενός ενήλικα ασθενή 60 kg) χωρίς να τεκμηριώνεται η αιτία θανάτου.

Για τους αρουραίους μικρής ηλικίας που επιβίωσαν, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην απόδοση ως προς τη συμπεριφορά ή την αναπαραγωγή.

Η έκθεση στην αλισκιρένη του πλάσματος (AUC) σε αρουραίους ηλικίας 8 ημερών ήταν σχεδόν 4 φορές υψηλότερη από εκείνη των αρουραίων ηλικίας 14 ημερών στα 100 mg/kg/ημέρα. Η έκθεση στην αλισκιρένη του πλάσματος σε αρουραίους ηλικίας 14 ημερών ήταν μεταξύ 85 και 387 φορές υψηλότερη από εκείνη των αρουραίων ηλικίας 64 ημερών.

Μία μελέτη μονής δόσης πραγματοποιήθηκε σε μικρούς αρουραίους ηλικίας 14, 21, 24, 28, 31 ή 36 ημερών μετά τον τοκετό. Δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα ή σοβαρή τοξικότητα. Η έκθεση στο πλάσμα ήταν περίπου 100 φορές υψηλότερη σε αρουραίους ηλικίας 14 ημερών και 3 φορές υψηλότερη σε αρουραίους ηλικίας 21 ημερών συγκριτικά με ενήλικες αρουραίους.

Μία μηχανιστική μελέτη πραγματοποιήθηκε για να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της ηλικίας, της έκθεσης στην αλισκιρένη και της έκφρασης των MDR1 και OATP2 της ωρίμανσης των αρουραίων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι αναπτυξιακές αλλαγές από την έκθεση στην αλισκιρένη συσχετιζόνταν με την ωρίμανση της οντογένεσης του μεταφορέα στη νήστιδα, το ήπαρ, το νεφρό και τον εγκέφαλο.

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε αρουραίους ηλικίας από 8 έως 28 ημέρες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση αλισκιρένης 3 mg/kg. Η κάθαρση της αλισκιρένης αυξήθηκε κατά τρόπο εξαρτώμενο από την ηλικία. Η κάθαρση σε αρουραίους ηλικίας 8 έως 14 ημερών ήταν παρόμοια, ωστόσο σε αυτές τις ηλικίες η κάθαρση ήταν μόνο περίπου 23% της κάθαρσης των αρουραίων ηλικίας 21 ημερών και 16% της κάθαρσης αρουραίων ηλικίας 28 ημερών.

Αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν ότι η υπερβολική έκθεση στην αλισκιρένη (>400 φορές υψηλότερη σε αρουραίους ηλικίας 8 ημερών συγκριτικά με ενήλικες αρουραίους) και η υψηλή οξεία τοξικότητα σε αρουραίους μικρής ηλικίας προκαλούνται από ανώριμο MDR1, που σημαίνει ότι σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανώριμο MDR1, υπάρχει πιθανότητα υπερβολικής έκθεσης στην αλισκιρένη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Αμλοδιπίνη

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

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μελέτες αναπαραγωγής με επίμυες και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, βασιζόμενοι 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 amlodipine besilate 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 σπερματίδης 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.

Rasilamlo

Μελέτες προκλινικής ασφάλειας έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός αλισκιρένης και αμλοδιπίνης ήταν καλά ανεκτός σε αρουραίους. Τα ευρήματα από τις μελέτες τοξικότητας από του στόματος 2- και 13-εβδομάδων σε αρουραίους συμφωνούσαν με αυτά της αλισκιρένης και της αμλοδιπίνης όταν αυτές οι δραστικές ουσίες χορηγούνται μόνες τους. Δεν υπήρχαν νέες τοξικότητες ή αυξημένοι βαθμοί σοβαρότητας της τοξικότητας που να σχετίζονται με οποιαδήποτε από τις δύο ουσίες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Κροσποβιδόνη
Ποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό
Πυρίτιο, άνυδρο κολλοειδές

Επικάλυψη

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

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

PVC/PCTFE – Alu κυψέλες:
18 μήνες

PA/Alu/PVC – Alu κυψέλες:
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
Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 280 δισκία (20 συσκευασίες των 14)

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
Μονή συσκευασία που περιέχει 30, 90 δισκία
Συσκευασία μονάδων δόσης (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 56x1 δισκία
Πολλαπλές συσκευασίες μονάδων δόσης (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 98x1 δισκία (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) και 280 δισκία
(20 συσκευασίες των 14)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες ή όλες οι περιεκτικότητες.

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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/686/029-042

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Απριλίου 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

Rasilamlo 300 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Καφέ-κίτρινο, αμφίκυρτο, ωοειδές δισκίο με λοξοτομημένα άκρα, με εντυπωμένα τα “T12” στη μία πλευρά και “NVR” στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rasilamlo ενδείκνυται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με τη μεμονωμένη λήψη είτε αλισκιρένης είτε αμλοδιπίνης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Rasilamlo είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Η αντιυπερτασική δράση εκδηλώνεται μέσα σε 1 εβδομάδα και η δράση είναι σχεδόν μέγιστη περίπου στις 4 εβδομάδες. Αν η αρτηριακή πίεση παραμένει αρρυθμιστη μετά από 4 έως 6 εβδομάδες θεραπείας, η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί έως τη μέγιστη δόση 300 mg αλισκιρένης/10 mg αμλοδιπίνης. Η δόση πρέπει να εξατομικευμένη και προσαρμοσμένη ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

Το Rasilamlo μπορεί να χορηγηθεί μαζί με άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα με εξαίρεση τη χρήση σε συνδυασμό με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AYA) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Δοσολογία σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με αλισκιρένη ή αμλοδιπίνη σε μονοθεραπεία
Rasilamlo 300 mg/10 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με αλισκιρένη 300 mg ή αμλοδιπίνη 10 mg μόνο ή με Rasilamlo 150 mg/10 mg ή Rasilamlo 300 mg/5 mg.

Ένας ασθενής που εμφανίζει ανεπιθύμητες ενέργειες που περιορίζουν τη δόση με οποιαδήποτε ουσία μόνη της μπορεί να αλλάξει θεραπεία σε Rasilamlo που περιέχει χαμηλότερη δόση αυτής της ουσίας, προκειμένου να επιτύχει παρόμοιες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης.

Πριν την αλλαγή σε συνδυασμό σταθερών δόσεων μπορεί να γίνει σύσταση για εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης για κάθε ένα από τα δύο συστατικά. Η άμεση αλλαγή από μονοθεραπεία στον συνδυασμό σταθερών δόσεων μπορεί να ληφθεί υπόψη όταν είναι κλινικά κατάλληλη και σε συμφωνία με την προαναφερθείσα δοσολογία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² και 59-30 ml/min/1,73 m², αντίστοιχα, βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το Rasilamlo δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η συνιστώμενη δοσολογία της αμλοδιπίνης δεν έχει ακόμη καθοριστεί στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasilamlo σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Rasilamlo, ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω. Επομένως, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η συνιστώμενη δόση έναρξης της αλίσκιρηνης σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι 150 mg. Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης στην πλειονότητα των ηλικιωμένων ασθενών αυξάνοντας την δόση στα 300 mg.

Το Rasilamlo αντενδείκνυται σε παιδιά από τη γέννηση έως κάτω των 2 ετών και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας από 2 έως κάτω των 6 ετών εξαιτίας ανησυχιών για την ασφάλεια λόγω της πιθανής υπερβολικής έκθεσης στην αλίσκιρηνη (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 5.2 και 5.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Το Rasilamlo πρέπει να λαμβάνεται με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Η ταυτόχρονη λήψη με χυμό φρούτων και/ή ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα (συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε άλλα παράγωγα διυδροπυριδίνης.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος με αλίσκιρηνη.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).
- Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση αλίσκιρηνης με κυκλοσπορίνη και ιτρακοναζόλη, δύο πολύ ισχυρούς αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και άλλους ισχυρούς αναστολείς της P-gp (π.χ. κινιδίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).
- Η ταυτόχρονη χρήση Rasilamlo με έναν AMEA ή έναν AYA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 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.
- Παιδιά από τη γέννηση έως κάτω των 2 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.3).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικές

Σε περίπτωση σοβαρής και επιμένουσας διάρροιας, η θεραπεία με Rasilamlo 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.

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 μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), ειδικά αν συνδυάζονται φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου δεν συνιστάται ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ, συνδυάζοντας αλσικιρένη με έναν ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ. Αν η θεραπεία του διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο υπό την παρακολούθηση ειδικού και να υπόκειται σε συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

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 την αλσικιρένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 5.1).

Η αλσικιρένη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια υπό θεραπεία με φουροσεμίδη ή τορασεμίδη (βλ. παράγραφο 4.5).

Κίνδυνος συμπτωματικής υπότασης

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

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

Η υποογκαιμία ή η απώλεια άλατος πρέπει να διορθώνονται πριν την χορήγηση του Rasilamlo ή η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει υπό στενή ιατρική παρακολούθηση. Σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση που λαμβάνουν θεραπεία με Rasilamlo σε βραχυχρόνιες ελεγχόμενες δοκιμές, η συχνότητα εμφάνισης της υπότασης ήταν χαμηλή (0,2%).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε κλινικές μελέτες η αλσικιρένη δεν έχει μελετηθεί σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ ή $1,70$ mg/dl σε γυναίκες και ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ ή $2,00$ mg/dl σε άντρες και/ή εκτιμώμενο GFR < 30 ml/min/1,73 m^2), με ιστορικό νεφρικής κάθαρσης, νεφρωσικού συνδρόμου ή νεφραγγειακής υπέρτασης. Το Rasilamlo δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2).

Αναφορικά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Rasilamlo 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. 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.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου 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 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 συγχορήγηση.

Ηπατική δυσλειτουργία

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. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Rasilamlo σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφους 4.2 και 5.2).

Στένωση της αορτής και της μιτροειδούς, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

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

Στένωση των νεφρικών αρτηριών

Δεν υπάρχουν κλινικά ελεγχόμενα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Rasilamlo 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 φαρμάκων 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 συγχορηγείται 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. παράγραφο 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 Rasilamlo 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αλισκιρένη είναι ένα υπόστρωμα της *P-γλυκοπρωτεΐνης* (P-gr) και υπάρχει πιθανότητα υπερβολικής έκθεσης στην αλισκιρένη σε παιδιά με ανώριμο σύστημα μεταφοράς φαρμάκου P-gr. Η ηλικία στην οποία το σύστημα μεταφοράς είναι ώριμο δεν μπορεί να καθοριστεί (βλ. παραγράφους 5.2 και 5.3). Επομένως, το Rasilamlo αντενδείκνυται σε παιδιά από τη γέννηση έως κάτω των 2 ετών και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας από 2 έως κάτω των 6 ετών.

Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας από μία φαρμακοκινητική μελέτη θεραπείας με αλισκιρένη σε 39 παιδιά με υπέρταση ηλικίας από 6 έως κάτω των 18 ετών (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις του Rasilamlo

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων του Rasilamlo με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Επομένως, σε αυτή την παράγραφο παρέχονται πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστές για τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες.

Η συγχρόνηση αλισκιρένης και αμιλοδιπίνης δεν προκαλεί σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική έκθεση σταθερής κατάστασης (AUC) και στη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) οποιουδήποτε από τα δύο συστατικά σε υγιείς εθελοντές.

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αλισκιρένης

Αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)

- *Ισχυροί αναστολείς της P-gr*

Μια 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 συγχρόνηση της αλισκιρένης με ισχυρούς αναστολείς της P-gr (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2)

- *Χυμός φρούτων και ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα*

Η χορήγηση χυμού φρούτων μαζί με αλισκιρένη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC και της C_{max} της αλισκιρένης. Η συγχορήγηση χυμού γκρέιπφρουτ 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. Η συγχορήγηση χυμού πορτακαλιού ή μήλου με αλισκιρένη 150 mg οδήγησε σε μείωση 62% της AUC της αλισκιρένης ή σε μείωση 63% της AUC της αλισκιρένης, αντίστοιχα. Αυτή η μείωση πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή που προκαλούν τα συστατικά του χυμού φρούτων στην διαμεσολαβούμενη μέσω πολυπεπτιδίων που μεταφέρουν οργανικά ανιόντα πρόσληψη της αλισκιρένης μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επομένως, λόγω του κινδύνου της θεραπευτικής αποτυχίας, ο χυμός φρούτων δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το Rasilamlo. Η επίδραση των ροφημάτων που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα (συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων) στην απορρόφηση της αλισκιρένης δεν έχει διερευνηθεί. Ωστόσο, ουσίες που δυνητικά αναστέλλουν τη διαμεσολαβούμενη από πολυπεπτίδια μεταφοράς οργανικών ανιόντων πρόσληψη της αλισκιρένης περιέχονται στα φρούτα, τα λαχανικά, και σε πολλά άλλα φυτικά προϊόντα. Κατά συνέπεια, ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα, συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων, δε θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με το Rasilamlo.

Διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ με αλισκιρένη, ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ

Δεδομένα από κλινικές μελέτες έδειξαν ότι ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ μέσω της συνδυασμένης χρήσης ΑΜΕΑ, ΑΥΑ ή αλισκιρένης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπόταση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνο παράγοντα ΣΡΑΑ (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση

- *Αλληλεπιδράσεις της P-gr*

Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gr) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύρια εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης (βλ. παράγραφο 5.2). 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.

- *Ήπιοι 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 μελέτες. 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, τελιθρομυκίνη, 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 (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.

- *Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)*

Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης. Σε ορισμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία (αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς) η χορήγηση αλισκιρένης 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 στο συνδυασμό της αλισκιρένης με ένα ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

- *Φουροσεμίδη και τορασεμίδη*

Η από του στόματος συγχορήγηση αλισκιρένης με φουροσεμίδη δεν είχε καμιά επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης όμως μείωσε την έκθεση στη φουροσεμίδη κατά 20-30% (δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φουροσεμίδη 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 φουροσεμίδη σε μονοθεραπεία. Το μέσο βάρος των ασθενών που λάβανε ταυτόχρονα φουροσεμίδη με 300 mg αλισκιρένη (84,6 kg) ήταν υψηλότερο από ότι το βάρος των ασθενών που έλαβαν μόνο φουροσεμίδη (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 φουροσεμίδη ή τορασεμίδη, 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). Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επιπρόσθετη επίδραση των διαφορετικών τύπων τροφών και/ή ροφημάτων, ωστόσο η δυνατότητα για μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης λόγω αυτής της επιπρόσθετης επίδρασης δεν έχει μελετηθεί και κατά συνέπεια δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση αλισκιρένης με χυμό φρούτων ή ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα, συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων, θα πρέπει να αποφεύγεται.

Όχι αλληλεπιδράσεις

- Ουσίες που έχουν διερευνηθεί σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες της αλισκιρένης περιλαμβάνουν ασενοκουμαρόλη, ατενολόλη, σελεκοξίμη, πιουλιταζόνη, αλλοπουρινόλη, ισοσορβίδη-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 συγχορηγούμενων 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 (ΠΜΟΑ)*

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

Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αμλοδιπίνης
Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη
Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση

- *Αναστολείς του CYP3A4*

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς 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 επαγωγών του CYP3A4 στην αμλοδιπίνη. Η συγχρόνηση των επαγωγών 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 συγχωρηγείται 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 συγχωρήγησης αναστολέων διαύλων του ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήθη 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 συγχωρήγηση 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.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που συνταγογραφούν Rasilamlo 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 Rasilamlo 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 ΣΡΑΑ έχουν συσχετιστεί με σοβαρές εμβρυϊκές δυσπλασίες και θάνατο του νεογνού. Όπως κάθε φάρμακο που δρα άμεσα στο ΣΡΑΑ, 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 αλμοδιπίνης 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.

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

Αν διαπιστωθεί κύηση στη διάρκεια της θεραπείας, το Rasilamlo 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.

Δεδομένου ότι υπάρχουν ανεπαρκείς/περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της αλισκιρένης και της αμλοδιπίνης στο μητρικό γάλα του ανθρώπου ή των ζώων, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη. Επομένως, δεν συνιστάται η χρήση του Rasilamlo σε γυναίκες που θηλάζουν.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Rasilamlo, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

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

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 (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η λήψη του Rasilamlo μπορεί ενίοτε να προκαλέσει ζάλη ή υπνηλία.

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες για το Rasilamlo είναι η υπόταση και το περιφερικό οίδημα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του Rasilamlo (αλισκιρένη και αμλοδιπίνη) και περιλαμβάνονται στον συνοπτικό πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να συμβούν με το Rasilamlo.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά συχνότητα, 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 ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το Rasilamlo ή με μονοθεραπεία με ένα ή και τα δύο συστατικά περιλαμβάνονται στον παρακάτω πίνακα. Για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με περισσότερα από ένα συστατικά ενός συνδυασμού σταθερής δόσης, η υψηλότερη συχνότητα αναγράφεται στον παρακάτω πίνακα.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία ^{am} , θρομβοπενία ^{am}
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις ^a , αντιδράσεις υπερευαισθησίας ^a
Πολύ σπάνιες	Αλλεργικές αντιδράσεις ^{am}
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ σπάνιες	Υπεργλυκαιμία ^{am}
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αϋπνία ^{am} , μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους) ^{am} , κατάθλιψη ^{am}
Σπάνιες	Σύγχυση ^{am}
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Υπνηλία ^{am} , κεφαλαλγία (ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας) ^{am}
Όχι συχνές	Τρόμος ^{am} , δυσγευσία ^{am} , συγκοπή ^{am} , υπαισθησία ^{am} , παραισθησία ^{am}
Πολύ σπάνιες	Υπερτονία ^{am} , περιφερική νευροπάθεια ^{am}
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας) ^{am}
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Εμβοές ^{am}
Μη γνωστές	Ίλιγγος ^a

Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Ζάλη ^{a,am} , αίσθημα παλμών ^{a,am} , περιφερικό οίδημα ^{c,a,am*}
Πολύ σπάνιες	Έμφραγμα του μυοκαρδίου ^{am} , αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης της βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής) ^{am}
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Έξαψη ^{am} , υπόταση ^{c,a,am}
Πολύ σπάνιες	Αγγειίτιδα ^{am}
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Δύσπνοια ^{a, am} , ρινίτιδα ^{am} , βήχας ^{a,am}
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Διάρροια ^a , κοιλιακό άλγος ^{am} , ναυτία ^{a,am}
Όχι συχνές	Έμετος ^{a,am} , δυσπεψία ^{am} , μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας και δυσκοιλιότητας) ^{am} , ξηροστομία ^{am}
Πολύ σπάνιες	Πανγκρεατίτιδα ^{am} , γαστρίτιδα ^{am} , υπερπλασία των σύλων ^{am}
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ σπάνιες	Ηπατίτιδα ^{a,am} , ίκτερος ^{a,am} , αύξηση ηπατικών ενζύμων (ομοιάζουσα κυρίως με χολόσταση) ^{am}
Μη γνωστές	Ηπατικές διαταραχές ^{a,**} , ηπατική ανεπάρκεια ^{a,***}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένων συνδρόμου Stevens-Johnson ^a , τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) ^a , αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου ^a , εξάνθημα ^{a,am} , κνησμός ^{a,am} , κνίδωση ^{a,am} , αλωπεκία ^{am} , πορφύρα ^{am} , δυσχρωματισμός δέρματος ^{am} , υπερίδρωση ^{am} , εξάνθημα ^{am}
Σπάνιες	Αγγειοοίδημα ^a , ερύθημα ^a
Πολύ σπάνιες	Πολύμορφο ερύθημα ^{am} , αποφολιδωτική δερματίτιδα ^{am} , σύνδρομο Stevens-Johnson ^{am} , οίδημα Quincke ^{am} , φωτοευαισθησία ^{am}
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Αρθραλγία ^{a,am} , οίδημα των αστραγάλων ^{am}
Όχι συχνές	Μυαλγία ^{am} , μυϊκές κράμπες ^{am} , οσφυαλγία ^{am}
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια ^a , νεφρική δυσλειτουργία ^a , διαταραχή ούρησης ^{am} , νυκτουρία ^{am} , συχνοουρία ^{am}
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	Ανικανότητα ^{am} , γυναικομαστία ^{am}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Κόπωση ^{am}
Όχι συχνές	Θωρακικό άλγος ^{am} , εξασθένιση ^{am} , άλγος ^{am} , αίσθημα κακουχίας ^{am}

Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Υπερκαλιαιμία ^a
Όχι συχνές	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα ^a , αύξηση σωματικού βάρους ^{am} , μείωση σωματικού βάρους ^{am}
Σπάνιες	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη ^a , αιματοκρίτης μειωμένος ^a , κρεατινίνη αίματος αυξημένη ^a
Μη γνωστές	Υπονατρίαζα ^a

^c Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν με το Rasilamlo,

^a Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μονοθεραπεία με αλισκιρένη,

^{am} Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη,

* Το περιφερικό οίδημα είναι μια γνωστή, δοσοεξαρτώμενη ανεπιθύμητη ενέργεια της αμλοδιπίνης και έχει επίσης αναφερθεί με τη θεραπεία με αλισκιρένη από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια του Rasilamlo σε κλινικές δοκιμές ήταν το περιφερικό οίδημα, το οποίο παρατηρήθηκε σε συχνότητα χαμηλότερη ή ίση με αυτήν των αντίστοιχων δόσεων αμλοδιπίνης, αλλά υψηλότερη από αυτήν με την αλισκιρένη.

** 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.

Πρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

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

Αλισκιρένη

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 εμφανίστηκε σπάνια με ποσοστά εμφάνισης συγκρίσιμα με αυτά της θεραπείας με εικονικό φάρμακο ή με τα φάρμακα σύγκρισης.

Περιστατικά αγγειοοιδήματος ή συμπτωμάτων που υποδηλώνουν αγγειοοίδημα (οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τον λαιμό και/ή τη γλώσσα) έχουν επίσης αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις σχετίστηκαν με τη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ).

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

Κάλιο ορού: Αυξήσεις του καλίου ορού έχουν παρατηρηθεί με αλισκιρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο σύστημα 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.

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 παρόμοιες με αυτές 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

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις έχει αναφερθεί εξωπυραμιδικό σύνδρομο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με το Rasilamlo. Η πιο πιθανή εκδήλωση της υπερδοσολογίας για το Rasilamlo θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης και της αμλοδιπίνης.

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 αντανάκλαστική ταχυκαρδία. Με την αμλοδιπίνη έχει επίσης αναφερθεί σημαντική και δυνητικώς παρατεταμένη συστηματική υπόταση που μπορεί να περιλαμβάνει έως και καταπληξία με θανατηφόρο κατάληξη.

Θεραπεία

Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση με το Rasilamlo, 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 δείχθει 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 αλίσκιρηνης 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 αλίσκιρηνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστολείς της ρενίνης, κωδικός ATC: C09XA53

Το Rasilamlo συνδυάζει δύο αντιυπερτασικές ουσίες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: η αλίσκιρηνη ανήκει στην κατηγορία των άμεσων αναστολέων της ρενίνης και η αμλοδιπίνη ανήκει στην κατηγορία των ανταγωνιστών ασβεστίου.

Rasilamlo

Η χρήση συνδυαστικής θεραπείας με αλίσκιρηνη και αμλοδιπίνη προκύπτει από τις δράσεις αυτών των δύο φαρμακευτικών προϊόντων σε διαφορετικά αλλά συμπληρωματικά συστήματα που ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση. Οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου δρουν εμποδίζοντας την εισροή ασβεστίου στα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος, εμποδίζοντας έτσι τη συστολή των λείων μυϊκών κυττάρων και την αγγειοσυστολή. Οι αναστολείς της ρενίνης καταστέλλουν την ενζυμική δράση της ρενίνης, αναστέλλοντας έτσι τον σχηματισμό Αγγειοτενσίνης II, του κύριου δραστικού μορίου του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ). Η αγγειοτενσίνη II προκαλεί αγγειοσυστολή και επαναπορρόφηση νατρίου και ύδατος. Έτσι, η αμλοδιπίνη αναστέλλει άμεσα την αγγειοσυστολή και μειώνει την αγγειακή αντίσταση, ενώ η αλίσκιρηνη, ελέγχοντας την παραγωγή της αγγειοτενσίνης II, μπορεί επίσης να αναστείλει την αγγειοσυστολή, αλλά επίσης μετατοπίζει την ισορροπία ύδατος και νατρίου προς τα επίπεδα που είναι απαραίτητα για νορμοτασικές συνθήκες. Η συνδυασμένη δράση της αλίσκιρηνης και της αμλοδιπίνης σε αυτούς τους δύο κεντρικούς παράγοντες ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης (αγγειοσυστολή και μεσολαβούμενες από το ΣΡΑΑ υπερτασικές δράσεις) οδηγεί σε πιο αποτελεσματικές αντιυπερτασικές δράσεις από αυτές που παρατηρούνται με τη μονοθεραπεία.

Το Rasilamlo μελετήθηκε σε αρκετές ελεγχόμενες με δραστική ουσία και με εικονικό φάρμακο δοκιμές και σε μακροχρόνιες δοκιμές οι οποίες περιελάμβαναν συνολικά 5.570 υπερτασικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση (διαστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ 90 mmHg και 109 mmHg).

Σε υπερτασικούς ασθενείς που δεν ελέγχονται με μονοθεραπεία με το ένα δραστικό συστατικό, η άπαξ ημερησίως χορήγηση του Rasilamlo παρείχε δοσοεξαρτώμενες κλινικά σημαντικές μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση.

Όταν χορηγείται σε ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς ούτε από την αλυσκινική ούτε από την αμλοδιπίνη, το Rasilamlo οδηγεί σε μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης μετά από μία εβδομάδα θεραπείας σε σχέση με τη μονοθεραπεία με το ένα δραστικό συστατικό και σχεδόν-μέγιστη δράση επιτυγχάνεται μετά από τέσσερις εβδομάδες θεραπείας.

Σε μια μελέτη 820 τυχαιοποιημένων ασθενών που δεν είχαν ανταποκριθεί επαρκώς στη θεραπεία με αλυσκινική 300 mg, ο συνδυασμός αλυσκινικής/αμλοδιπίνης 300 mg/10 mg παρείχε μειώσεις της συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης 18,0/13,1 mmHg, οι οποίες ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες από ό,τι με τη μονοθεραπεία με αλυσκινική 300 mg. Ο συνδυασμός σε δόση 300 mg/5 mg επίσης επέδειξε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης από ό,τι η μονοθεραπεία με αλυσκινική 300 mg. Σε ένα υποσύνολο 584 ασθενών, ο συνδυασμός αλυσκινικής/αμλοδιπίνης οδήγησε σε πρόσθετες μειώσεις στη μέση συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση της τάξης των 7,9/4,8 mmHg και 11,7/7,7 mmHg για τις περιεκτικότητες των 300/5 mg και 300/10 mg αντίστοιχα συγκριτικά με τα 300 mg αλυσκινικής (το υποσύνολο αποτελείται από ασθενείς χωρίς παθολογικές μετρήσεις, οι οποίες ορίζονται ως διαφορά στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) ≥ 10 mmHg κατά την έναρξη της μελέτης ή στο καταληκτικό σημείο).

Σε μια μελέτη 847 τυχαιοποιημένων ασθενών που δεν είχαν ανταποκριθεί επαρκώς στη θεραπεία με αμλοδιπίνη 10 mg, ο συνδυασμός αλυσκινικής/αμλοδιπίνης 150 mg/10 mg και 300 mg/10 mg παρείχε μειώσεις της συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης 11,0/9,0 mmHg και 14,4/11,0 mmHg αντίστοιχα, οι οποίες ήταν στατιστικά μεγαλύτερες από ό,τι με τη μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη 10 mg. Σε ένα υποσύνολο 549 ασθενών, ο συνδυασμός αλυσκινικής/αμλοδιπίνης οδήγησε σε πρόσθετες μειώσεις στη μέση συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση της τάξης των 4,0/2,2 mmHg και 7,6/4,7 mmHg για τις περιεκτικότητες των 150/10 mg και 300/10 mg αντίστοιχα συγκριτικά με τα 10 mg αμλοδιπίνης (το υποσύνολο αποτελείται από ασθενείς χωρίς παθολογικές μετρήσεις, οι οποίες ορίζονται ως διαφορά στη ΣΑΠ ≥ 10 mmHg κατά την έναρξη της μελέτης ή στο καταληκτικό σημείο).

Σε μια μελέτη σε 545 τυχαιοποιημένους ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί επαρκώς στην αμλοδιπίνη 5 mg, ο συνδυασμός αλυσκινικής 150 mg/αμλοδιπίνης 5 mg οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης από τους ασθενείς εκείνους που παρέμειναν στα 5 mg αμλοδιπίνης.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο παραγοντική μελέτη παράλληλων ομάδων διάρκειας 8 εβδομάδων σε 1.688 ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση, η θεραπεία με Rasilamlo σε δόσεις από 150 mg/5 mg σε 300 mg/10 mg οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενες κλινικά σημαντικές μέσες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (συστολικής/διαστολικής) οι οποίες κυμαίνονταν από 20,6/14,0 mmHg και 23,9/16,5 mmHg, αντίστοιχα, συγκριτικά με 15,4/10,2 mmHg για τα 300 mg αλυσκινικής, 21,0/13,8 mmHg για τα 10 mg αμλοδιπίνης και 6,8/5,4 mmHg με το εικονικό φάρμακο σε πληθυσμό ασθενών με μέση αρχική αρτηριακή πίεση της τάξης των 157,3/99,7 mmHg. Οι μειώσεις αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές έναντι του εικονικού φαρμάκου και της αλυσκινικής για όλες τις δόσεις. Οι μειώσεις με το συνδυασμό διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια του διαστήματος της 24-ωρης δόσης. Σε ένα υποσύνολο 1.069 ασθενών, το Rasilamlo οδήγησε σε μέσες μειώσεις στην αρτηριακή πίεση (συστολική/διαστολική) οι οποίες κυμαίνονταν μεταξύ 20,6/13,6 mmHg και 24,2/17,3 mmHg (το υποσύνολο των ασθενών χωρίς παθολογικές μετρήσεις, οι οποίες ορίζονται ως διαφορά στη ΣΑΠ ≥ 10 mmHg κατά την έναρξη της μελέτης ή στο καταληκτικό σημείο).

Η ασφάλεια του Rasilamlo έχει αξιολογηθεί σε μελέτες διάρκειας έως και ενός έτους.

Οι δράσεις του Rasilamlo στη θνησιμότητα όλων των αιτιών και στη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια και στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και τη βλάβη οργάνου-στόχου είναι επί του παρόντος άγνωστες.

Το Rasilamlo έχει χορηγηθεί σε περισσότερους από 2.800 ασθενείς σε ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων 372 ασθενών που έλαβαν θεραπεία επί ένα έτος ή περισσότερο. Η θεραπεία με Rasilamlo σε δόσεις έως 300 mg/10 mg είχε συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών παρόμοια με αυτήν των συστατικών μονοθεραπειών. Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών δεν έδειξε κανένα συσχετισμό με το φύλο, την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος, τη φυλή ή την εθνότητα. Δεν υπήρχαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες που να συνέβησαν ειδικά με το Rasilamlo, επιπρόσθετα σε αυτές που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τις μεμονωμένες μονοθεραπείες. Σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 1.688 ασθενείς με ήπια ή μέτρια υπέρταση, διακοπή της θεραπείας λόγω κλινικής ανεπιθύμητης ενέργειας σημειώθηκε στο 1,7% των ασθενών που λάμβαναν Rasilamlo έναντι 1,5% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

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 δόσοεξαρτώμενες 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 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 εθνότητας. 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 και στον β-αποκλειστή ατενολόλη. Αυτοί οι συνδυασμοί ήταν καλά ανεκτοί. Η αλισκιρένη επέφερε αθροιστική μείωση της αρτηριακής πίεσης όταν προστέθηκε 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 (≥ 65 ετών) και υπερήλικες ασθενείς (30% ≥ 75 ετών) 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 καμιά ένδειξη φαινομένου αναπήδησης (rebound effect) για την αρτηριακή πίεση ή την PRA.

Σε μια 36-εβδομάδων μελέτη που συμμετείχαν 820 ασθενείς με ισχαιμική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση όπως αυτή αξιολογήθηκε από τον τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας, με την αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, επιπλέον της υπάρχουσας θεραπείας.

Τα συνδυασμένα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, επαναλαμβανόμενης καρδιακής προσβολής, εγκεφαλικού επεισοδίου και αιφνίδιου θανάτου με ανάνηψη ήταν παρόμοια με την ομάδα της αλισκιρένης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, σε ασθενείς που ελάμβαναν αλισκιρένη υπήρξε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό των υπερκαλιαμίων, 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 τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή 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 τελικά αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αναλογία κινδύνου για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της τάξεως του 1,097 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (Όριο Αξιοπιστίας 95,4% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,987, 1,218, δίπλευρος έλεγχος $p = 0,0787$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (38,2% έναντι 30,3%). Συγκεκριμένα υπήρξε μια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της νεφρικής δυσλειτουργίας (14,5% έναντι 12,4%), υπερκαλιαιμίας (39,1% έναντι 29,0%), συμβαμάτων σχετιζόμενων με υπόταση (19,9% έναντι 16,3%) και επιβεβαιωμένου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (3,4% έναντι 2,7%) στα καταληκτικά σημεία. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Η προσθήκη αλισκιρένης 150 mg (αυξανόμενη μέχρι 300 mg εφόσον ήταν ανεκτή) στη συμβατική θεραπεία αξιολογήθηκε σε μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 1.639 ασθενείς νοσηλευόμενους λόγω ενός επεισοδίου οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III-IV κατά NYHA) με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, οι οποίοι ήταν αιμοδυναμικά σταθεροί κατά την έναρξη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος ή η επανεισαγωγή λόγω καρδιακής ανεπάρκειας εντός 6 μηνών. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αξιολογήθηκαν εντός 12 μηνών.

Η μελέτη δεν έδειξε όφελος υπέρ της αλισκιρένης όταν αυτή χορηγήθηκε επιπλέον της καθιερωμένης θεραπείας για την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και για τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μια μη-σημαντική επίδραση της αλισκιρένης με αναλογία κινδύνου 0,92 (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,76 1,12, $p = 0,41$, αλισκιρένη έναντι εικονικού φαρμάκου). Αναφέρθηκαν διαφορετικά αποτελέσματα στη θεραπεία με αλισκιρένη στη συνολική θνησιμότητα εντός 12 μηνών εξαρτώμενα από την κατάσταση του σακχαρώδη διαβήτη. Στην υποομάδα των ασθενών χωρίς σακχαρώδη διαβήτη η αναλογία κινδύνου ήταν 1,64 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1,15 2,33), ενώ στην υποομάδα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη η αναλογία κινδύνου ήταν 0,69 υπέρ της αλισκιρένης (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,50 0,94), p -value για την αλληλεπίδραση = 0,0003. Μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπερκαλιαιμίας (20,9% έναντι 17,5%), νεφρικής δυσλειτουργίας/νεφρικής ανεπάρκειας (16,6% έναντι 12,1%) και υπότασης (17,1% έναντι 12,6%) παρατηρήθηκε στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

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

Επί του παρόντος δεν διατίθενται μακροχρόνια δεδομένα αποτελεσματικότητας για την αλισκιρένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

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 Rasilamlo, αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και στον αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται στη χάλαση 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 δραστηκής νεφρικής ροής πλάσματος, χωρίς μεταβολή του κλάσματος διήθησης ή πρωτεϊνουρία.

Όπως και με άλλους αναστολείς 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 τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας, που ονομάζεται Μελέτη Αντιυπερτασικής και Αντιλιπιδαιμικής 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 τυχαίοποιήθηκαν 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], $p=0,20$.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rasilamlo 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

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 την 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 υπερτασικούς ασθενείς. 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.

Μεταφορές

Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gr) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύρια εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης.

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 έως 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 αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν δείχνουν ότι η ηλικία, το σωματικό βάρος ή το φύλο έχει οποιαδήποτε σημαντική επίδραση στην συστηματική έκθεση στην αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα αποτελέσματα από μία μελέτη *in vitro* του MDR1 σε ανθρώπινο ιστό κατέδειξαν ένα σχήμα στο οποίο η ωρίμανση του μεταφορέα MDR1 (P-gp) εξαρτάται από την ηλικία και τον ιστό. Παρατηρήθηκε μία υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων ως προς τα επίπεδα έκφρασης του mRNA (έως και 600 φορές). Η έκφραση του ηπατικού MDR1 mRNA ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη σε δείγματα από έμβρυα, νεογνά και βρέφη έως 23 μηνών.

Η ηλικία στην οποία το σύστημα μεταφοράς είναι ώριμο δεν μπορεί να καθοριστεί. Υπάρχει μία πιθανότητα υπερβολικής έκθεσης στην αλισκιρένη σε παιδιά με ανώριμο σύστημα MDR1 (P-gp) (βλ. 'Μεταφορείς' παραπάνω και παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.3).

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.

Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

Μετά από χορήγηση του Rasilamlo από του στόματος, ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα είναι 3 ώρες για την αλισκιρένη και 8 ώρες για την αμλοδιπίνη. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης του Rasilamlo είναι παρόμοια σε κατάσταση νηστείας με αυτά της αλισκιρένης και της αμλοδιπίνης όταν χορηγούνται ξεχωριστά ως μονοθεραπείες. Δεν έχει πραγματοποιηθεί μελέτη βιοϊσοδυναμίας υπό συνθήκες ελαφρού γεύματος για το Rasilamlo.

Τα αποτελέσματα από μια μελέτη επίδρασης της τροφής, στην οποία χρησιμοποιήθηκε πρότυπο γεύμα με υψηλά λιπαρά με το δισκίο σταθερού συνδυασμού 300 mg/10 mg, έδειξε ότι η τροφή μείωσε τον ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης της αλισκιρένης σε παρόμοιο βαθμό με τη μονοθεραπεία με αλισκιρένη. Όπως και με το σκεύασμα μονοθεραπείας, η τροφή δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης στο δισκίο σταθερού συνδυασμού.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Αλισκιρένη

Η αλισκιρένη είναι μία αποτελεσματική, άπαξ ημερησίως χορηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία για ενήλικες ασθενείς, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος και την εθνότητα.

Η AUC είναι 50% υψηλότερη στους ηλικιωμένους (>65 χρονών) από ότι στους σε ασθενείς νέας ηλικίας. Το φύλο, το σωματικό βάρος και η εθνότητα δεν έχουν καμιά κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης.

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 δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

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 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 σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Αμλοδιπίνη

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 απομάκρυνσης στους ηλικιωμένους ασθενείς. Οι αυξήσεις της AUC και της ημίσειας ζωής απομάκρυνσης σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν οι αναμενόμενες για την ηλικιακή ομάδα των ασθενών αυτής της μελέτης (βλ. παράγραφο 4.4).

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.

Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από νεφρική 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.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αλισκιρένη

Το ενδεχόμενο καρκινογένεσης εκτιμήθηκε σε μία μελέτη διάρκειας 2-ετών με αρουραίους καθώς και σε μία μελέτη διάρκειας 6-μηνών με διαγονιδιακούς ποντικούς. Δεν ανιχνεύθηκε πιθανότητα καρκινογένεσης. Ένα αδένωμα του παχέος εντέρου και ένα αδenoκαρκίνωμα 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 ασφαλείας 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.

Μελέτες σε πειραματόζωα μικρής ηλικίας

Μία μελέτη τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους μικρής ηλικίας 8 ημέρες μετά τον τοκετό για 4 εβδομάδες με δόσεις αλισκιρένης στα 30, 100 ή 300 mg/kg/ημέρα. Υψηλή οξεία θνησιμότητα (εντός ωρών) και σοβαρή νοσηρότητα παρατηρήθηκαν στα 100 και τα 300 mg/kg/ημέρα (2,3 και 6,8 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (ΜΣΔΑ) σύμφωνα με τα mg/m² και με την υπόθεση ενός ενήλικα ασθενή 60 kg) χωρίς να τεκμηριώνεται η αιτία θανάτου και χωρίς να υπάρχουν σημεία ή πρόδρομα συμπτώματα. Η αναλογία της θανατηφόρου δόσης των 100 mg/kg/ημέρα και του επιπέδου απουσίας παρατήρησης ανεπιθύμητης δράσης (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) των 30 mg/kg/ημέρα είναι απρόσμενα χαμηλή.

Μία άλλη μελέτη τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους μικρής ηλικίας 14 ημέρες μετά τον τοκετό για 8 εβδομάδες με δόσεις αλισκιρένης στα 30, 100 ή 300 mg/kg/ημέρα. Καθυστερημένη θνησιμότητα παρατηρήθηκε στα 300 mg/kg/ημέρα (8,5 φορές την ΜΣΔΑ σύμφωνα με τα mg/m² και με την υπόθεση ενός ενήλικα ασθενή 60 kg) χωρίς να τεκμηριώνεται η αιτία θανάτου.

Για τους αρουραίους μικρής ηλικίας που επιβίωσαν, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην απόδοση ως προς τη συμπεριφορά ή την αναπαραγωγή.

Η έκθεση στην αλισκιρένη του πλάσματος (AUC) σε αρουραίους ηλικίας 8 ημερών ήταν σχεδόν 4 φορές υψηλότερη από εκείνη των αρουραίων ηλικίας 14 ημερών στα 100 mg/kg/ημέρα. Η έκθεση στην αλισκιρένη του πλάσματος σε αρουραίους ηλικίας 14 ημερών ήταν μεταξύ 85 και 387 φορές υψηλότερη από εκείνη των αρουραίων ηλικίας 64 ημερών.

Μία μελέτη μονής δόσης πραγματοποιήθηκε σε μικρούς αρουραίους ηλικίας 14, 21, 24, 28, 31 ή 36 ημερών μετά τον τοκετό. Δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα ή σοβαρή τοξικότητα. Η έκθεση στο πλάσμα ήταν περίπου 100 φορές υψηλότερη σε αρουραίους ηλικίας 14 ημερών και 3 φορές υψηλότερη σε αρουραίους ηλικίας 21 ημερών συγκριτικά με ενήλικες αρουραίους.

Μία μηχανιστική μελέτη πραγματοποιήθηκε για να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της ηλικίας, της έκθεσης στην αλισκιρένη και της έκφρασης των MDR1 και OATP2 της ωρίμανσης των αρουραίων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι αναπτυξιακές αλλαγές από την έκθεση στην αλισκιρένη συσχετιζόνταν με την ωρίμανση της οντογένεσης του μεταφορέα στη νήστιδα, το ήπαρ, το νεφρό και τον εγκέφαλο.

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε αρουραίους ηλικίας από 8 έως 28 ημέρες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση αλισκιρένης 3 mg/kg. Η κάθαρση της αλισκιρένης αυξήθηκε κατά τρόπο εξαρτώμενο από την ηλικία. Η κάθαρση σε αρουραίους ηλικίας 8 έως 14 ημερών ήταν παρόμοια, ωστόσο σε αυτές τις ηλικίες η κάθαρση ήταν μόνο περίπου 23% της κάθαρσης των αρουραίων ηλικίας 21 ημερών και 16% της κάθαρσης αρουραίων ηλικίας 28 ημερών.

Αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν ότι η υπερβολική έκθεση στην αλισκιρένη (>400 φορές υψηλότερη σε αρουραίους ηλικίας 8 ημερών συγκριτικά με ενήλικες αρουραίους) και η υψηλή οξεία τοξικότητα σε αρουραίους μικρής ηλικίας προκαλούνται από ανώριμο MDR1, που σημαίνει ότι σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανώριμο MDR1, υπάρχει πιθανότητα υπερβολικής έκθεσης στην αλισκιρένη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Αμλοδιπίνη

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

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μελέτες αναπαραγωγής με επίμυες και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, βασιζόμενοι 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 amlodipine besilate 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 σπερματίδης 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.

Rasilamlo

Μελέτες προκλινικής ασφάλειας έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός αλισκιρένης και αμλοδιπίνης ήταν καλά ανεκτός σε αρουραίους. Τα ευρήματα από τις μελέτες τοξικότητας από του στόματος 2- και 13-εβδομάδων σε αρουραίους συμφωνούσαν με αυτά της αλισκιρένης και της αμλοδιπίνης όταν αυτές οι δραστικές ουσίες χορηγούνται μόνες τους. Δεν υπήρχαν νέες τοξικότητες ή αυξημένοι βαθμοί σοβαρότητας της τοξικότητας που να σχετίζονται με οποιαδήποτε από τις δύο ουσίες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Κροσποβιδόνη
Ποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό
Πυρίτιο, άνυδρο κολλοειδές

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης
Σιδήρου οξειδίο, κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

PVC/PCTFE – Alu κυψέλες:
18 μήνες

PA/Alu/PVC – Alu κυψέλες:
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
Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 280 δισκία (20 συσκευασίες των 14)

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) - Alu:
Μονή συσκευασία που περιέχει 30, 90 δισκία
Συσκευασία μονάδων δόσης (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 56x1 δισκία
Πολλαπλές συσκευασίες μονάδων δόσης (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 98x1 δισκία (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) και 280 δισκία
(20 συσκευασίες των 14)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες ή όλες οι περιεκτικότητες.

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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/686/043-056

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Απριλίου 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 ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. 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 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK 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 διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε 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.

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
ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΜΟΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ (διάτρητο blister, μονάδων δόσης)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 150 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως αλισκιρένη ημιφουμαρική) και 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
56 δισκία
56x1 δισκίο
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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/686/001	14 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/010	14 δισκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/002	28 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/011	28 δισκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/003	30 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/004	56 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/012	56 δισκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/007	56x1 δισκίο (μονό διάτρητο blister, μονάδων δόσης PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/005	90 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/006	98 δισκία (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

Rasilamlo 150 mg/5 mg

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

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 150 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως αλισκιρένη ημιφουμαρική) και 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

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.

Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 20 συσκευασίες, που η κάθε μία περιέχει 14 δισκία.

Να μη 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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/686/013	98 δισκία (2x49, κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/008	98 δισκία (2x49x1, μονό διάτρητο blister, μονάδων δόσης PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/009	280 δισκία (20x14, κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/014	280 δισκία (20x14, κυψέλες PA/Alu/PVC)

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**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 150 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως αλισκιρένη ημιφουμαρική) και 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 98 (2 συσκευασίες των 49) δισκία.
Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 280 (20 συσκευασίες των 14) 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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/686/013	98 δισκία (2x49, κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/008	98 δισκία (2x49x1, μονό διάτρητο blister, μονάδων δόσης PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/009	280 δισκία (20x14, κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/014	280 δισκία (20x14, κυψέλες PA/Alu/PVC)

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**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

**BLISTER (PVC/PCTFE Ή PA/Alu/PVC)
ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΟ BLISTER ΜΟΝΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 150 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκρινη/αμλοδιπίνη

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

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΔΙΑΤΡΗΤΟ BLISTER, ΜΟΝΑΔΩΝ ΔΟΣΗΣ (PCTFE)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 150 mg/5 mg δισκία
Αλίσκινενη/αμλοδιπίνη

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

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΜΟΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ (διάτρητο blister, μονάδων δόσης)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 150 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως αλισκιρένη ημιφουμαρική) και 10 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
56 δισκία
56x1 δισκίο
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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/686/015	14 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/024	14 δισκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/016	28 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/025	28 δισκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/017	30 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/018	56 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/026	56 δισκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/021	56x1 δισκίο (μονό διάτρητο blister, μονάδων δόσης PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/019	90 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/020	98 δισκία (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

Rasilamlo 150 mg/10 mg

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

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 150 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως αλισκιρένη ημιφουμαρική) και 10 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

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.

Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 20 συσκευασίες, που η κάθε μία περιέχει 14 δισκία.

Να μη 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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/686/027	98 δισκία (2x49, κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/022	98 δισκία (2x49x1, μονό διάτρητο blister, μονάδων δόσης PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/023	280 δισκία (20x14, κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/028	280 δισκία (20x14, κυψέλες PA/Alu/PVC)

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**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 150 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως αλισκιρένη ημιφουμαρική) και 10 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 98 (2 συσκευασίες των 49) δισκία.
Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 280 (20 συσκευασίες των 14) 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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/686/027	98 δισκία (2x49, κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/022	98 δισκία (2x49x1, μονό διάτρητο blister, μονάδων δόσης PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/023	280 δισκία (20x14, κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/028	280 δισκία (20x14, κυψέλες PA/Alu/PVC)

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**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

**BLISTER (PVC/PCTFE Ή PA/Alu/PVC)
ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΟ BLISTER ΜΟΝΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 150 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

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

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΔΙΑΤΡΗΤΟ BLISTER, ΜΟΝΑΔΩΝ ΔΟΣΗΣ (PCTFE)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 150 mg/10 mg δισκία
Αλίσκινενη/αμλοδιπίνη

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

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΜΟΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ (διάτρητο blister, μονάδων δόσης)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 300 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως αλισκιρένη ημιφουμαρική) και 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
56 δισκία
56x1 δισκίο
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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/686/029	14 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/038	14 δισκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/030	28 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/039	28 δισκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/031	30 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/032	56 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/040	56 δισκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/035	56x1 δισκίο (μονό διάτρητο blister, μονάδων δόσης PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/033	90 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/034	98 δισκία (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

Rasilamlo 300 mg/5 mg

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

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 300 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως αλισκιρένη ημιφουμαρική) και 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

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.

Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 20 συσκευασίες, που η κάθε μία περιέχει 14 δισκία.

Να μη 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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/686/041	98 δισκία (2x49, κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/036	98 δισκία (2x49x1, μονό διάτρητο blister, μονάδων δόσης PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/037	280 δισκία (20x14, κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/042	280 δισκία (20x14, κυψέλες PA/Alu/PVC)

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**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 300 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως αλισκιρένη ημιφουμαρική) και 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 98 (2 συσκευασίες των 49) δισκία.
Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 280 (20 συσκευασίες των 14) 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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/686/041	98 δισκία (2x49, κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/036	98 δισκία (2x49x1, μονό διάτρητο blister, μονάδων δόσης PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/037	280 δισκία (20x14, κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/042	280 δισκία (20x14, κυψέλες PA/Alu/PVC)

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**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

**BLISTER (PVC/PCTFE Ή PA/Alu/PVC)
ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΟ BLISTER ΜΟΝΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 300 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλίσκρινη/αμλοδιπίνη

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

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΔΙΑΤΡΗΤΟ BLISTER, ΜΟΝΑΔΩΝ ΔΟΣΗΣ (PCTFE)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 300 mg/5 mg δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΜΟΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ (διάτρητο blister, μονάδων δόσης)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 300 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως αλισκιρένη ημιφουμαρική) και 10 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
56 δισκία
56x1 δισκίο
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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/686/043	14 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/052	14 δισκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/044	28 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/053	28 δισκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/045	30 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/046	56 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/054	56 δισκία (κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/049	56x1 δισκίο (μονό διάτρητο blister, μονάδων δόσης PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/047	90 δισκία (κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/048	98 δισκία (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

Rasilamlo 300 mg/10 mg

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

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 300 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως αλισκιρένη ημιφουμαρική) και 10 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

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.

Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 20 συσκευασίες, που η κάθε μία περιέχει 14 δισκία.

Να μη 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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/686/055	98 δισκία (2x49, κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/050	98 δισκία (2x49x1, μονό διάτρητο blister, μονάδων δόσης PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/051	280 δισκία (20x14, κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/056	280 δισκία (20x14, κυψέλες PA/Alu/PVC)

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**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 300 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως αλισκιρένη ημιφουμαρική) και 10 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 98 (2 συσκευασίες των 49) δισκία.
Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 280 (20 συσκευασίες των 14) 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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/686/055	98 δισκία (2x49, κυψέλες PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/050	98 δισκία (2x49x1, μονό διάτρητο blister, μονάδων δόσης PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/051	280 δισκία (20x14, κυψέλες PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/056	280 δισκία (20x14, κυψέλες PA/Alu/PVC)

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**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

**BLISTER (PVC/PCTFE Ή PA/Alu/PVC)
ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΟ BLISTER ΜΟΝΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 300 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

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

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΔΙΑΤΡΗΤΟ BLISTER, ΜΟΝΑΔΩΝ ΔΟΣΗΣ (PCTFE)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rasilamlo 300 mg/10 mg δισκία
Αλίσκινενη/αμλοδιπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

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

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Rasilamlo 150 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Rasilamlo 150 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Rasilamlo 300 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Rasilamlo 300 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλισκιρένη/αμλοδιπίνη

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 το 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 το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rasilamlo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Rasilamlo
3. Πώς να πάρετε το Rasilamlo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Rasilamlo
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rasilamlo και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Rasilamlo

Το Rasilamlo περιέχει δύο δραστικές ουσίες, που ονομάζονται αλισκιρένη και αμλοδιπίνη. Και ο δύο αυτές ουσίες βοηθούν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής πίεσης (υπέρταση).

Η αλισκιρένη είναι ένας αναστολέας της ρενίνης. Αυτή μειώνει 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 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 Rasilamlo

Το Rasilamlo χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης σε ενήλικες ασθενείς η αρτηριακή πίεση των οποίων δεν ελέγχεται επαρκώς με τη μεμονωμένη λήψη είτε αλισκιρένης είτε αμλοδιπίνης.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Rasilamlo

Μην πάρετε το Rasilamlo

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αλισκιδιρένη ή την αμλοδιπίνη, σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή σε άλλα φάρμακα που προέρχονται από τη διϋδροπυριδίνη (γνωστά ως αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου)
- σε περίπτωση που έχετε παρουσιάσει τις ακόλουθες μορφές αγγειοιδήματος (δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα):
 - αγγειοίδημα ενώ παίρνετε αλισκιδιρένη
 - κληρονομικό αγγειοίδημα
 - αγγειοίδημα άγνωστης αιτίας
- σε περίπτωση που είστε έγκυος τριών έως εννέα μηνών
- σε περίπτωση που παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα
 - κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος 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 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
 - ή
 - ένα «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη
- σε περίπτωση που ο ασθενής είναι ηλικίας μικρότερης από 2 ετών.
- 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 Rasilamlo και μιλήστε με τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας προτού πάρετε το Rasilamlo

- 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 αγγειοίδημα (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 Rasilamlo και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- 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
 - ή
 - ένα «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη
- σε περίπτωση που έχετε διαβήτη (υψηλό σάκχαρο αίματος)
- 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) 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 Rasilamlo είναι κατάλληλη θεραπεία για σας και εάν ενδέχεται να σας συστήσει συστηματική παρακολούθηση κατάλληλα
- σε περίπτωση που πάσχετε από προβλήματα με το συκώτι (διαταραγμένη ηπατική λειτουργία)
- 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)

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Δείτε επίσης πληροφορίες υπό τον τίτλο «Μην πάρετε Rasilamlo».

Παιδιά και έφηβοι

Το Rasilamlo προορίζεται για χρήση σε ενήλικες.

Το Rasilamlo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά από τη γέννηση έως κάτω των 2 ετών. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας από 2 έως κάτω των 6 ετών και δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 18 ετών.

Ηλικιωμένοι

Στην πλειονότητα των ασθενών ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, η δόση των 300 mg αλισκιρένης δεν κατέδειξε επιπρόσθετο όφελος στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τη δόση των 150 mg.

Άλλα φάρμακα και Rasilamlo

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν χρησιμοποιείτε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- ένα «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II» ή έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης» (δείτε επίσης πληροφορίες υπό τον τίτλο «Μην πάρετε το Rasilamlo» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, διουρητικά (φάρμακα που αυξάνουν την ποσότητα των ούρων που παράγει ο οργανισμός σας) ιδίως καλιοσυντηρητικά φάρμακα, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο ή ηπαρίνη
- κετοконаζόλη, 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
- 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
- αντιεπιληπτικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, φωσφαινοτοΐνη, πριμιδόνη)
- 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

- κάποιοι τύποι παυσίπονων που ονομάζονται μη στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (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

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

Το Rasilamlo με τροφές και ποτά

Θα πρέπει να αποφεύγετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο μαζί με χυμό φρούτων και/ή ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα (συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων).

Κύηση

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος (βλ. παράγραφο Μην πάρετε το Rasilamlo). 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 Rasilamlo πριν μείνετε έγκυος και θα σας συστήσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Rasilamlo. Το Rasilamlo δεν συνιστάται στα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν 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 σκέφτεστε να ξεκινήσετε θηλασμό. Δεν συνιστάται το Rasilamlo σε μητέρες που θηλάζουν. Εάν επιθυμείτε να θηλάσετε ο γιατρός σας θα επιλέξει άλλη θεραπεία για σας, ειδικά εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο ή έχει γεννηθεί πρόωρο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Η αμλοδιπίνη, ένα από τα συστατικά του Rasilamlo μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε ζάλη και κούραση. Αν εμφανίσετε αυτό το σύμπτωμα, μην οδηγήσετε και μη χειριστείτε εργαλεία ή μηχανές.

3. Πώς να πάρετε το Rasilamlo

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 το φαρμακοποιό σας.

Η συνήθης δόση του Rasilamlo είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Η δράση του φαρμάκου στην αρτηριακή πίεση παρατηρείται μέσα σε 1 εβδομάδα και η μέγιστη δράση επιτυγχάνεται περίπου στις 4 εβδομάδες. Αν η αρτηριακή σας πίεση δεν ελέγχεται μετά από 4 έως 6 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση σας.

Τρόπος χορήγησης

Καταπίνετε ολόκληρο το δισκίο με νερό. Πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Θα πρέπει να αποφεύγετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο μαζί με χυμό φρούτων και/ή ροφήματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα (συμπεριλαμβανομένου του τσαγιού βοτάνων). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός μπορεί να προσαρμόσει τη δόση ανάλογα με τη μέτρηση της αρτηριακής σας πίεσης.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rasilamlo από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε παρά πολλά δισκία Rasilamlo, συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειάζεστε ιατρική φροντίδα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rasilamlo

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 θυμηθείτε την ξεχασμένη δόση την επόμενη μέρα, απλώς πάρτε την τη συνήθη ώρα. **Μην** πάρετε διπλή δόση (δύο δισκία μαζί) για να αναπληρώσετε τη δόση 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 το 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.

Στην αρχή της θεραπείας με Rasilamlo μπορεί να παρατηρηθεί λιποθυμία και/ή ελαφριά ζάλη που συνδέεται με χαμηλή αρτηριακή πίεση. Αν εμφανίσετε κάτι τέτοιο, ενημερώστε **αμέσως** τον γιατρό σας.

Όπως για κάθε συνδυασμό δύο δραστικών ουσιών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με κάθε μεμονωμένο συστατικό δεν μπορούν να αποκλειστούν. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν κατά το παρελθόν με ένα από τα δύο δραστικά συστατικά (αλίσκιρηνη και αμλοδιπίνη) του Rasilamlo και αναφέρονται παρακάτω, μπορεί να συμβούν και με το Rasilamlo.

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές:

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν συμβεί οτιδήποτε από τα παρακάτω:**

- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (τοξική επιδερμική νεκρόλυση και/ή αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου - κοκκίνισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, στα μάτια ή στο στόμα, απολέπιση του δέρματος, πυρετός) (όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα).
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση με συμπτώματα όπως εξάνθημα, κνησμός, οίδημα στο πρόσωπο ή στα χείλη ή στη γλώσσα, δυσκολία στην αναπνοή, ζάλη (σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα).
- Ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα ή κιτρίνισμα δέρματος και ματιών (σημεία ηπατικής διαταραχής) (συχρότητα μη γνωστή).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- οίδημα, περιλαμβανομένου του οιδήματος στα χέρια, στους αστραγάλους ή στα πόδια (περιφερικό οίδημα)
- διάρροια
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- ζάλη
- υπνηλία
- πονοκέφαλος
- εξάψεις
- κοιλιακός πόνος
- ναυτία
- κούραση
- αίσθημα παλμών (συναίσθηση των χτύπων της καρδιάς σας)

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)
- 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)
- βήχας
- κνησμός
- εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος με κνησμό και κνίδωση)
- ηπατικά ένζυμα αυξημένα
- 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
- δυσκολία στην αναπνοή
- ρινική καταρροή
- έμετος
- στομαχική ενόχληση μετά από γεύμα
- αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας και της δυσκοιλιότητας)
- ξηροστομία
- τριχόπτωση
- κοκκινωπές δερματικές κηλίδες
- δυσχρωμία του δέρματος
- υπερβολική εφίδρωση
- γενικευμένο εξάνθημα
- μυϊκός πόνος
- μυϊκές κράμπες
- πόνος στην πλάτη
- διαταραχές της ούρησης

- ούρηση τη νύχτα
- συχνή ούρηση
- ανικανότητα
- διόγκωση του μαστού στους άνδρες
- θωρακικός πόνος
- αδυναμία
- πόνος
- αδιαθεσία
- αύξηση σωματικού βάρους
- μείωση σωματικού βάρους

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα):

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση)
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία) και 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 (ερύθημα)
- σύγχυση

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα):

- χαμηλό επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων
- υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- αυξημένη μυϊκή δυσκαμψία και αδυναμία έκτασης (τεντώματος)
- αίσθηση μουδιάσματος ή μυρμηγκίασης με αίσθηση καύσου στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών
- καρδιακό επεισόδιο
- ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- έντονος πόνος στο άνω μέρος του στομάχου
- φλεγμονή της εσωτερικής επικάλυψης του στομάχου
- αιμορραγία, πόνος στα ούλα ή διόγκωση των ούλων
- φλεγμονή του ήπατος
- παθολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας
- δερματική αντίδραση με κοκκίνισμα και ξεφλούδισμα του δέρματος, εμφάνιση φυσαλίδων στα χείλη, τα μάτια ή το στόμα
- ξηροδερμία, εξάνθημα, κνησμάδες εξάνθημα
- δερματικό εξάνθημα με νιφάδες ή απολέπιση
- εξάνθημα, ερυθρότητα δέρματος, εμφάνιση φυσαλίδων στα χείλη, τα μάτια ή το στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, πυρετός
- οίδημα κυρίως στο πρόσωπο και τον φάρυγγα
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- ζάλη με αίσθημα περιστροφής
- χαμηλό επίπεδο νατρίου στο αίμα

Εάν κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνεται σοβαρή, ενημερώστε το γιατρό σας. Ίσως χρειαστεί να διακόψετε το Rasilamlo.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Rasilamlo

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 "ΛΗΞΗ". Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rasilamlo

- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Rasilamlo 150 mg/5 mg περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 5 mg αμλοδιπίνη (ως βεσυλική). Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλική, κροσποβιδόνη, ποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό, πυρίτιο άνυδρο κολλοειδές, υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Rasilamlo 150 mg/10 mg περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 10 mg αμλοδιπίνη (ως βεσυλική). Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλική, κροσποβιδόνη, ποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό, πυρίτιο άνυδρο κολλοειδές, υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης και σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172).
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Rasilamlo 300 mg/5 mg περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 5 mg αμλοδιπίνη (ως βεσυλική). Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλική, κροσποβιδόνη, ποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό, πυρίτιο άνυδρο κολλοειδές, υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης και σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172).
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Rasilamlo 300 mg/10 mg περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 10 mg αμλοδιπίνη (ως βεσυλική). Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλική, κροσποβιδόνη, ποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό, πυρίτιο άνυδρο κολλοειδές, υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης και σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172).

Εμφάνιση του Rasilamlo και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rasilamlo 150 mg/5 mg είναι ανοιχτού κίτρινου χρώματος, αμφίκυρτα, ωσειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με εντυπωμένα τα "T2" στη μία πλευρά και "NVR" στη άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rasilamlo 150 mg/10 mg είναι κίτρινου χρώματος, αμφίκυρτα, ωσειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με εντυπωμένα τα "T7" στη μία πλευρά και "NVR" στη άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rasilamlo 300 mg/5 mg είναι σκούρου κίτρινου χρώματος, αμφίκυρτα, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με εντυπωμένα τα “T11” στη μία πλευρά και “NVR” στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rasilamlo 300 mg/10 mg είναι καφέ-κίτρινου χρώματος, αμφίκυρτα, ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με εντυπωμένα τα “T12” στη μία πλευρά και “NVR” στην άλλη.

Το Rasilamlo διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 14, 28, 56 ή 98 δισκία (σε ημερολογιακό blister), 30 ή 90 δισκία (σε κανονικές συσκευασίες blister) και 56x1 δισκίο (ως διάτρητο blister μονάδων δόσης).

Επίσης διατίθεται σε πολλαπλές συσκευασίες των 98 δισκίων (2 συσκευασίες των 49) και 280 δισκίων (20 συσκευασίες των 14) σε ημερολογιακό blister και 98x1 δισκία (2 συσκευασίες των 49x1) ως διάτρητο blister μονάδων δόσης.

Μπορεί να μη διατίθενται όλες οι συσκευασίες ή όλες οι περιεκτικότητες στη χώρα σας.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
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: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

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>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την PSUR για τις αλισκιρένη / αλισκιρένη, αμλοδιπίνη / αλισκιρένη, υδροχλωροθειαζίδη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Κατά την αναφορά ενός αριθμού σοβαρών και μη-σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων (ΑΕς), οι οποίες προέρχονται από δεδομένα μετά την κυκλοφορία των φαρμάκων, σχετικά με την 'υπονατρίαμια' έθεσε μία ανησυχία η οποία οδήγησε στην κατάθεση αθροιστικής ανασκόπησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ). Η αθροιστική ανασκόπηση ανέκτησε 187 περιπτώσεις από τις οποίες οι 57 ήταν επαρκώς τεκμηριωμένες, σε 8 από αυτές τις περιπτώσεις δεν μπορούσε να αποκλειστεί η αιτιολογική συσχέτιση. Σε 3 επιπλέον περιπτώσεις όπου η σοβαρή υπονατρίαμια συσχετίστηκε με νευρολογικά συμπτώματα όπως οίδημα του εγκεφάλου ή σημαντική σύγχυση και εγκεφαλικό οίδημα, η αιτιότητα επίσης δεν μπορούσε να αποκλειστεί.

Ο ΚΑΚ κατέθεσε μία ανάλυση με 1407 περιπτώσεις 'δύσπνοιας', σε 13 από αυτές υπήρξε θετική παύση της πρόκλησης και σε τρεις περιπτώσεις θετική επανακρόκληση. Η PRAC θεώρησε τις περιπτώσεις παύσης της πρόκλησης και επαναπρόκλησης ως σημαντική πληροφορία για την αιτιολογική συσχέτιση η οποία συνεισφέρει στην επιβεβαίωση του σήματος της ασφάλειας.

Κατά συνέπεια, ενόψει των διαθέσιμων δεδομένων για τις αλισκιρένη / αλισκιρένη, αμλοδιπίνη / αλισκιρένη, υδροχλωροθειαζίδη, η PRAC θεώρησε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος ήταν δικαιολογημένες. Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα που συνάγονται από την PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τις αλισκιρένη / αλισκιρένη, αμλοδιπίνη / αλισκιρένη, υδροχλωροθειαζίδη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-των) που περιέχουν τις αλισκιρένη / αλισκιρένη, αμλοδιπίνη / αλισκιρένη, υδροχλωροθειαζίδη παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων αδειών κυκλοφορίας.