

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 25 mg лактоза монохидрат и 24,5 mg пшенично нишесте.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла, двойноизпъкнала, овална филмирана таблетка с отпечатано "LCI" от едната страна и "NVR" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Rasilez НСТ е показан при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при самостоятелно прилагане на алискирен или хидрохлоротиазид.

Rasilez НСТ е показан като заместителна терапия при пациенти, при които е постигнат адекватен контрол на артериалното налягане с алискирен и хидрохлоротиазид, прилагани едновременно в доза същата, както във фиксираната комбинация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчваната доза Rasilez НСТ е една таблетка дневно. Rasilez НСТ трябва да се приема веднъж дневно с лека храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Rasilez НСТ не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

Антихипертензивният ефект се проявява предимно в рамките на 1 седмица, а максималният ефект обикновено се наблюдава в рамките на 4 седмици.

Дозировка при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с алискирен и хидрохлоротиазид

Препоръчва се, преди преминаване към лечение с фиксираната комбинация, да се проведе индивидуално титриране на дозите на всеки от двата компонента. Когато е подходящо от клинична гледна точка, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към лечение с фиксираната комбинация.

Rasilez HCT 150 mg /12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от самостоятелното прилагане на алискирен 150 mg или хидрохлоротиазид 12,5 mg.

Ако 2-4 седмици след започване на терапията не се постигне контрол на артериалното налягане, дозата може да се титрира до максимална доза Rasilez HCT 300 mg/25 mg дневно. Дозирането трябва да бъде индивидуализирано и да се коригира в зависимост от клиничното повлияване на пациента.

Дозировка за заместителна терапия

За удобство пациентите, получаващи алискирен и хидрохлоротиазид като отделни таблетки могат да преминат на лечение с таблетки Rasilez HCT с фиксирана комбинация, съдържаща същите дози на отделните компоненти.

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Поради хидрохлоротиазидната компонента Rasilez HCT е противопоказан при пациенти с анурия и при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Едновременното приложение на Rasilez HCT с ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) или инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) при пациенти с бъбречно увреждане (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) е противопоказно (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Rasilez HCT е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Препоръчителната начална доза на алискирен при пациенти в старческа възраст е 150 mg. При повечето пациенти в старческа възраст не се наблюдава клинично значимо допълнително понижение на артериалното налягане при увеличаване на дозата до 300 mg.

Педиатрични пациенти

Не се препоръчва употребата на Rasilez HCT при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1), или към сулфонамидни производни
- Анамнеза за ангиоедем при прием на алискирен
- Вроден или идиопатичен ангиоедем
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6)
- Анурия
- Тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- Рефрактерна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия
- Тежко чернодробно увреждане
- Едновременната употреба на алискирен с циклоспорин и итраконазол, два много мощни инхибитори на Р-глицопроутин (P-gp), или други мощни инхибитори на Р-gp (напр. хинидин) е противопоказана (вж. точка 4.5)
- Едновременното приложение на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Има съобщение за случаи на хипотония, синкоп, инсулт, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), при чувствителни индивиди, особено при комбиниране на лекарствени продукти, които повлияват тази система (вж. точка 5.1). Затова, двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система чрез комбиниране на алискирен с инхибитор на ангиотензин конвертирация ензим (АСЕ инхибитор) или ангиотензин II рецепторен блокатор (АРБ) не се препоръчва.

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

Сърдечна недостатъчност

Алискирен трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със сериозна застойна сърдечна недостатъчност (функционален клас III-IV според New York Heart Association (NYHA)). Rasilez НСТ трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност поради ограничените данни за клинична ефикасност и безопасност.

Ангиоедем

Както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, при пациентите, лекувани с алискирен се съобщава за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика).

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

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

При развитие на ангиоедем е необходимо незабавно преустановяване на приема на Rasilez НСТ, провеждане на подходяща терапия и проследяване до пълно и трайно отзвучаване на възникналите признаци и симптоми. При засягане на езика, глотиса и ларинкса трябва да се приложи адреналин. В допълнение, необходимо е да се вземат мерки за поддържане на свободни дихателни пътища.

Пациенти с натриев- и/или обемен дефицит

При пациенти с натриев и/или обемен дефицит, приемащи високи дози диуретици е възможно да възникне симптоматична хипотония след започване на лечението с Rasilez НСТ. Rasilez НСТ трябва да се прилага само след коригиране на предшестващ натриев и/или обемен дефицит.

Нарушение на електролитния баланс

Лечението с Rasilez НСТ трябва да се започне само след коригиране на хипокалиемията и съпътстващата хипомагнезиемия. Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипокалиемия или да обострят предшестваща хипокалиемия. Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, чието състояние е свързано със повишена загуба на калий, като например сол губещи нефропатии или преренално (кардиогенно) увреждане на бъбречната функция. Ако по време на терапия с хидрохлоротиазид се развие хипокалиемия, приемът на Rasilez НСТ трябва да се преустанови до стабилно възстановяване на баланса на калия. Въпреки че при употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, едновременната терапия с алискирен може да намали предизвиканата от диуретиците хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациенти с чернодробна цироза, пациенти със засилена диуреза, пациенти с неадекватен перорален прием на електролити и пациенти, които получават едновременно лечение с кортикостероиди или адренокортикотропен хормон (АСТН) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Обратно, по време на постмаркетинговия опит с алискирен е наблюдавано повишаване на серумния калий, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително нивата на серумните електролити. Едновременното приложение на алискирен с ACE инхибитори или АРБ е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.3, 4.5 и 4.8).

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

Няма данни, че Rasilez НСТ би могъл да намали или предотврати диуретик-индуцираната хипонатриемия. Дефицитът на хлор в повечето случаи е лек и обикновено не се нуждае от лечение.

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

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

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Тиазидните диуретици могат да ускорят азотемията при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Когато Rasilez НСТ се прилага при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумните електролити, включително на калия, креатинина и пикочната киселина. Rasilez НСТ е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане или анурия (вж. точка 4.3).

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Липсва опит с приложението на Rasilez НСТ при пациенти, при които наскоро е направена бъбречна трансплантация.

Както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен в присъствието на предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност фактори, като например хиповолемия (напр. поради кръвозагуба, тежка или продължителна диария, продължително повръщане и др.), сърдечно заболяване, чернодробно заболяване, захарен диабет или бъбречно заболяване. Едновременното приложение на алискирен с АСЕ инхибитори или АРБ е противопоказно при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). По време на пост-маркетинговия опит се съобщава за случаи на остра бъбречна недостатъчност, обратима при преустановяване на лечението, при рискови пациенти, получаващи алискирен. При поява на някакви признаци на бъбречна недостатъчност, приемът на алискирен трябва незабавно да се преустанови.

Чернодробно увреждане

Тиазидните диуретици трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като минимални промени в баланса на течностите и електролитите могат да доведат до развитие на чернодробна кома. Не е необходима корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Липсват данни относно приложението на Rasilez НСТ при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради хидрохлортиазидната компонента Rasilez НСТ е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2).

Няма клиничен опит с Rasilez НСТ при пациенти с чернодробно увреждане.

Умерени инхибитори на P-gr

Едновременното прилагане на алискирен 300 mg с кетоконазол 200 mg или верапамил 240 mg повишава AUC на алискирен, съответно със 76% или 97%. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен едновременно с умерени инхибитори на P-gr като кетоконазол или верапамил (вж. точка 4.5).

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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

Стеноза на бъбречна артерия и реноваскуларна хипертония

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

Системен лупус еритематодес

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

Метаболитни и ендокринни ефекти

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

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

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

Фоточувствителност

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

Остра закритоъгълна глаукома

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

Общи

В случай на тежка и персистираща диария лечението с Rasilez НСТ трябва да се преустанови.

Както при всички антихипертензивни средства, прекаленото понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечносъдово заболяване, може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

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

Помощни вещества

Rasilez НСТ съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Rasilez НСТ съдържа пшенично нишесте. То е подходящо за хора с цъолиакия. Пациенти с алергия към пшеница (различна от цъолиакия) не трябва да вземат този продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Информация за взаимодействията на Rasilez НСТ

Лекарствени продукти, повлияващи нивото на серумния калий: Калий-губещият ефект на хидрохлоротиазид се отслабва от калий-съхраняващия ефект на алискирен. Ефектът на хидрохлоротиазид върху серумния калий се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти, свързани със загубата на калий и хипокалиемия (напр. други калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, адренорекотропен хормон (АСТН), амфотерицин, карбенолоксон, пеницилин G, производни на салициловата киселина). Обратното, едновременното приложение с други лекарства, повлияващи РААС, НСПВС или средства, повишаващи нивата на серумния калий (напр. калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий. Препоръчва се повишено внимание, ако едновременното приложение със средства, повлияващи нивата на серумния калий се счита за необходимо. Комбинирането на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарствени продукти, които се влияят от смущения в нивата на серумния калий:

Препоръчва се периодически мониториране на нивата на серумния калий при прилагане на Rasilez НСТ едновременно с лекарствени продукти, които се влияят от смущения в нивата на серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди, антиаритмици).

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

При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст) прилагането на алискирен и хидрохлоротиазид едновременно с НСПВС може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително е възможно възникване на остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Поради тази причина при комбиниране на Rasilez НСТ с НСПВС е необходимо повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст.

Други антихипертензивни средства: Антихипертензивният ефект на Rasilez НСТ може да бъде повишен при едновременно прилагане с други антихипертензивни агенти.

Допълнителна информация за взаимодействия на алискирен

Едновременното приложение на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Веществата, които са изпитвани в клиничните фармакокинетични проучвания на алискирен включват аценокумарол, атенолол, цеlexоксид, фенофибрат, пиоглитазон, алопуринол, изосорбит-5мононитрат, дигоксин, метформин, амлодипин, аторвастатин, циметидин и хидрохлоротиазид. Не са установени клинично значими взаимодействия. Следователно не е необходимо коригиране на дозата на алискирен и на едновременно прилаганите лекарствени продукти.

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

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

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

Р-gr субстрати или слаби инхибитори: Не са наблюдавани значими взаимодействия с атенолол, дигоксин, амлодипин или циметидин. При прилагане с аторвастатин (80 mg), AUC и C_{max} на алискирен (300 mg) в стационарно състояние се увеличават с 50%.

Инхибитори на транспортиращи органични аниони полипептиди (ОАТР): Предклиничните проучвания показват, че алискирен може да бъде субстрат на транспортиращи органични аниони полипептиди. Поради тази причина съществува потенциална възможност за реакции на взаимодействие между инхибитори на ОАТР и алискирен, при съвместно приложение (вж. „Взаимодействие със сок от грейпфрут”).

Сок от грейпфрут: Прилагането на сок от грейпфрут с алискирен води до понижаване на AUC и C_{max} на алискирен. Едновременното прилагане с алискирен 150 mg води до 61% понижение на AUC на алискирен, а едновременното прилагане с алискирен 300 mg води до 38% понижение на AUC на алискирен. Това понижение вероятно се дължи на инхибиране от сока от грейпфрут на усвояването на алискирен, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид, в гастроинтестиналния тракт. Следователно, поради опасността от неуспех в лечението, Rasilez НСТ не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

Фуросемид: При едновременното прилагане на алискирен с фуросемид, AUC и C_{max} на фуросемид се понижават съответно с 28% и 49%. Поради тази причина се препоръчва проследяване на ефекта при започване и при коригиране на терапията с фуросемид, за да се избегне възможна нерационална употреба в клинични условия на обемно натоварване.

Варфарин: Ефектите на алискирен върху фармакокинетиката на варфарин не са оценявани.

Взаимодействия с храни: Храните с високо съдържание на мазнини значително понижават абсорбцията на алискирен.

Допълнителна информация за взаимодействия на хидрохлоротиазид

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

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

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

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

Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин): Хидрохлоротиазид може да намали отговора към пресорни амини като норадреналин. Клиничната значимост на този ефект е неопределена и не е достатъчна за прекратяване на тяхната употреба.

Дигоксин или други дигиталисови гликозиди: Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да се извият като нежелани реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.

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

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

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

Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра: Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да покачи нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробенецид и сулфинпиразон. Едновременното прилагане на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на алискирен при бременни жени. Алискирен не е тератогенен при плъхове и зайци (вж. точка 5.3). Други вещества, които директно въздействат на РААС са свързани със сериозни фетални малформации и неонатална смърт, когато се употребяват по време на втория и третия триместър. Има ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

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

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

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

Не са провеждани специфични клинични проучвания с комбинацията, поради тази причина Rasilez НСТ не трябва да се използва по време на първия триместър от бременността или при жени, които планират да забременеят и е противопоказан по време на втория и третия триместър (вж. точка 4.3). При планиране на бременност е необходимо преминаването към подходящо алтернативно лечение. Ако по време на лечението се установи бременност, приемът на Rasilez НСТ трябва да се прекрати незабавно.

Кърмене

Не е известно дали алискирен се екскретира в кърмата. Алискирен се секретира в млякото на лактиращи плъхове.

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Малко вероятно е Rasilez НСТ да повлиява способността за шофиране и работа с машини. Все пак при шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че по време на приема на антихипертензивни лекарствени продукти понякога може да се появят замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Комбинация алискирен/хидрохлоротиазид

Безопасността на Rasilez НСТ е изследвана в 9 клинични изпитвания с над 3 900 пациенти, включващи над 700 пациенти, лекувани за период над 6 месеца и над 190 пациенти, лекувани за период над 1 година. Честотата на нежеланите лекарствени реакции не показва връзка с пол, възраст, индекс на телесна маса, раса или етническа принадлежност. Лечението с Rasilez НСТ, при дози до 300 mg/25 mg води до обща честота на нежеланите лекарствени реакции подобна на тази при плацебо. Нежеланите реакции като цяло са леки и преходни по характер и само в редки случаи налагат преустановяване на лечението. Най-честата нежелана лекарствена реакция, наблюдавана при Rasilez НСТ е диария. Нежеланите лекарствени реакции съобщени по-рано при някои от съставките на Rasilez НСТ (алискирен и хидрохлоротиазид) и изброени в съответния параграф на съответния компонент, могат да възникнат и при Rasilez НСТ.

Честотата на изброените по-долу нежелани лекарствени реакции се определя чрез използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Стомашно-чревни нарушения

Чести:	Диария
--------	--------

Диария: Диарията е дозо-зависима нежелана лекарствена реакция на алискирен. При контролирани клинични изпитвания честотата на диарията при пациентите, лекувани с Rasilez НСТ е 1,3% в сравнение с 1,4% за алискирен или 1,9% за пациентите, лекувани с хидрохлоротиазид.

Серумен калий: В голямо плацебо контролирано клинично изпитване противоположните ефекти на алискирен (150 mg или 300 mg) и хидрохлоротиазид (12,5 mg или 25 mg) върху серумния калий приблизително се балансират взаимно при много от пациентите. При други пациенти доминира единият или другият ефект. При рисковите пациенти е необходимо периодически, на определени интервали, да се изследват нивата на серумния калий, за установяване на поява на възможен електролитен дисбаланс (вж. точки 4.4 и 4.5).

Допълнителна информация за всяка от отделните съставки

Други нежелани реакции, съобщени за всяка от отделните съставки, могат да се проявят при Rasilez НСТ, дори и да не са наблюдавани в хода на клиничните проучвания.

Алискирен

Лечението с алискирен, при дози до 300 mg води до обща честота на нежеланите реакции подобна на тази при плацебо. Нежеланите реакции като цяло са леки и преходни по характер и само в редки случаи налагат преустановяване на лечението. Най-честата нежелана лекарствена реакция е диария.

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

Нарушения на нервната система	
Чести:	Замаяност
Съдови нарушения	
Нечести:	Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Диария
Нарушения на имунната система	
Редки	Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести:	Обрив, тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително токсична епидермална некролиза (ТЕН) и реакции на устната лигавица
Редки:	Ангиедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести:	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести:	Остра бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести:	Периферни отоци
Изследвания	
Чести:	Хиперкалиемия
Редки:	Намаляване на хемоглобина, намаляване на хематокрита
Редки:	Повишаване на серумния креатинин

По време на лечението с алискирен са наблюдавани поява на ангиоедем и реакции на свръхчувствителност. В хода на контролирани клинични проучвания, ангиоедем и реакции на свръхчувствителност възникват рядко при терапия с алискирен с честота, сравнима с тази при лечение с плацебо или със сравнителните лекарствени продукти.

По време на постмаркетинговия опит също има съобщения за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика). При част от пациентите съществува анамнеза за развитие на ангиоедем или на симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем, дължащи се в част от случаите на употребата на други лекарства, способни да предизвикат появата на ангиоедем, включително инхибитори на РААС (АСЕ инхибитори или АРБ).

По време на постмаркетинговия опит също има съобщения за случаи на реакции на свръхчувствителност.

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

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

Хемоглобин и хематокрит: Наблюдавано е леко понижаване на стойностите на хемоглобина и хематокрита (средно понижаване от приблизително 0,05 mmol/l и съответно 0,16 обемни процента). Нито един пациент не прекратява лечението поради анемия. Този ефект се наблюдава и при други средства действащи на системата ренин-ангиотензин, като ACE инхибитори и АРБ.

Серумен калий: Наблюдавано е повишаване на нивото на серумния калий при алискирен, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или НСПВС. В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително серумните електролити. Едновременното приложение на алискирен с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

По време на постмаркетинговия опит има съобщения за случаи на бъбречна дисфункция и остра бъбречна недостатъчност при рискови пациенти (вж. точка 4.4). Съобщава се също така за случаи на поява на периферни отоци, повишаване на серумния креатинин, тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително токсична епидермална некролиза (ТЕН) и реакции на устната лигавица.

Хидрохлоротиазид

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки:	Тромбоцитопения, понякога с пурпура
Много редки:	Агранулоцитоза, потискане на костния мозък, хемолитична анемия, левкопения
С неизвестна честота:	Апластична анемия

Нарушения на имунната система

Много редки:	Свръхчувствителност
--------------	---------------------

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести:	Хипокалиемия
Чести:	Хиперурикемия, хипомагниезия, хипонатриемия
Редки:	Хиперкалциемия, хипергликемия, влошаване на диабета
Много редки:	Хипохлоремична алкалоза

Психични нарушения

Редки:	Депресия, нарушения на съня
--------	-----------------------------

Нарушения на нервната система

Редки:	Замаяност, главоболие, парестезии
--------	-----------------------------------

Нарушения на очите

Редки:	Зрително увреждане
С неизвестна честота:	Остра затвортогълна глаукома

Сърдечни нарушения

Редки:	Сърдечни аритмии
--------	------------------

Съдови нарушения

Чести:	Ортостатична хипотония
--------	------------------------

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки:	Респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Понижен апетит, леко гадене и повръщане
Редки:	Стомашен дискомфорт, запек, диария
Много редки:	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Редки:	Интрахепатална холестаза, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести:	Уртикария и други видове обрив
Редки:	Реакции на фоточувствителност
Много редки:	Реакции, наподобяващи кожен лупус еритематодес, реактивиране на кожен лупус еритематодес, некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза
С неизвестна честота:	Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота:	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота:	Бъбречна дисфункция, остра бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести:	Импотентност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
С неизвестна честота:	Астения, пирексия
Изследвания	
Много чести:	Повишаване на холестерола и триглицеридите
Редки:	Глюкозурия

4.9 Предозиране

Няма информация по отношение на лечението при предозиране с Rasilez НСТ. Най-вероятната проява на предозиране би била хипотония, свързана с антихипертензивния ефект на алискирен.

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитор на ренина (алискирен) в комбинация с диуретик (хидрохлоротиазид), АТС код: C09XA52

Rasilez НСТ комбинира две антихипертензивни вещества за контрол на артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: алискирен, принадлежащ към класа на директните ренинови инхибитори и хидрохлоротиазид, принадлежащ към класа на тиазидните диуретици. Комбинацията от двете вещества, чрез допълващ се механизъм на действие, осигурява адитивен антихипертензивен ефект, понижавайки артериалното налягане в по-голяма степен, отколкото при самостоятелно прилагане отделните съставки.

Алискирен

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

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

При пациенти с хипертония, прилагането на алискирен веднъж дневно в дози от 150 mg и 300 mg води до дозозависимо понижаване, както на систолното, така и на диастолното артериално налягане, което се запазва през целия 24-часов дозов интервал (запазвайки благоприятния си ефект в ранните сутрешни часове) със средно съотношение на пиковата към най-ниската плазмена концентрация при диастолно повлияване до 98% за дозата от 300 mg. 85 до 90% от максималния ефект на понижаване на артериалното налягане се наблюдава след 2 седмици. Ефектът на понижаване на артериалното налягане се запазва по време на продължително лечение (12 месеца) и не зависи от възрастта, пола, индекса на телесна маса и етническата принадлежност.

Съществуват проучвания за комбинирано лечение с алискирен прибавен към диуретика хидрохлоротиазид, калциевия антагонист амлодипин и бета-блокera атенолол. Тези комбинации са ефикасни и добре толерирани.

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

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

При пациенти, лекувани при контролирани клинични проучвания няма доказателства за хипотония при прилагане на първата доза, както и за ефект върху честотата на пулса. При спиране на лечението, артериалното налягане се възвръща постепенно до изходните стойности за период от няколко седмици, като няма доказателства за ребаунд ефект при артериалното налягане и ПРА.

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

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

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

В това проучване, алискирен 300 mg е сравнен с плацебо, при добавяне към стандартната терапия, включваща или инхибитор на ангиотензин конвертирация ензим или ангиотензин рецепторен блокер. Проучването е прекратено преждевременно, тъй като при участниците не са наблюдавани ползи от прилагането на алискирен. Предварителните резултати показват коефициент на риск за първична крайна точка от 1,09, в полза на плацебо (95% Доверителен интервал: 0,97, 1,22, 2-странен $p=0,17$). Освен това, е наблюдавана повишена честота на сериозни нежелани събития при алискирен, спрямо плацебо, на бъбречни усложнения (4,7% спрямо 3,3%), на хиперкалиемия (36,9% спрямо 27,1%), на хипотония (18,4% спрямо 14,6%) и на инсулт (2,7% спрямо 2,0%). Повишената честота на не-фатални случаи на инсулт е по-силно изразено при пациентите с бъбречна недостатъчност.

Хидрохлоротиазид

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

Алискирен/хидрохлоротиазид

Над 3 900 пациенти с хипертония получават Rasilez НСТ еднократно дневно в клинични проучвания.

При пациенти с хипертония приложението на Rasilez НСТ веднъж дневно води до дозозависимо понижаване, както на систолното, така и на диастолното артериално налягане, което се запазва през целия 24-часов интервал на прилагане. Антихипертензивният ефект е най-силно проявен през първата седмица като максималният ефект обикновено се наблюдава в рамките на 4 седмици. Ефектът на понижаване на артериалното налягане се запазва по време на дългосрочно лечение и не зависи от възрастта, пола, индекса на телесна маса и етническата принадлежност. Антихипертензивният ефект на еднократна доза от комбинацията е с продължителност 24 часа. След прекратяване на лечението с алискирен (алискирен със или без добавка от хидрохлоротиазид), връщането на артериалното налягане към изходното е постепенно (3-4 седмици) без данни за ребаунд ефект.

Rasilez НСТ е изследван в плацебо контролирано проучване при 2 762 пациенти с хипертония с диастолно артериално налягане ≥ 95 mmHg и < 110 mmHg (средно изходно артериално налягане 153,6/99,2 mmHg). В това проучване Rasilez НСТ в дози от 150 mg/12,5 mg до 300 mg/25 mg води до дозозависимо понижаване на артериалното налягане (сistolно/диастолно) съответно от 17,6/11,9 mmHg до 21,2/14,3 mmHg в сравнение с 7,5/6,9 mmHg при плацебо. Най-голямото понижаване на артериалното налягане с тази комбинация от дози също така е значимо по-голямо, отколкото при съответните дози на алискирен и хидрохлоротиазид, когато са използвани поотделно. Комбинацията от алискирен и хидрохлоротиазид неутрализира реактивното покачване на ПРА предизвикано от хидрохлоротиазид.

Приложен при пациенти с подчертано повишено артериално налягане (сistolно артериално налягане ≥ 160 mmHg и/или диастолно артериално налягане ≥ 100 mmHg), Rasilez НСТ в дози от 150 mg/12,5 mg до 300 mg/25 mg, приложен без титриране от монотерапия, демонстрира значимо по-голяма степен на контрол на систолното/диастолното артериално налягане ($< 140/90$ mmHg) в сравнение с съответните монотерапии. При тази популация, Rasilez НСТ 150 mg/12,5 mg до 300 mg/25 mg води до дозозависимо понижаване на систолното/диастолното артериално налягане от 20,6/12,4 mmHg до 24,8/14,5 mmHg, което значимо превъзхожда съответните монотерапии. Безопасността на комбинираното лечение е сходна на тази при съответните монотерапии, независимо от тежестта на хипертонията или наличието, или отсъствието на допълнителен сърдечно-съдов риск. Хипотонията и свързаните нежелани реакции са нечести при комбинираното лечение и не са повишени по честота при пациенти в старческа възраст.

В проучване при 880 рандомизирани пациенти, които не се повлияват адекватно от лечение с алискирен 300 mg, комбинацията алискирен/хидрохлоротиазид 300 mg/25 mg води до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с 15,8/11,0 mmHg, което е значимо по-голямо от това при монотерапия с алискирен 300 mg. В проучване при 722 рандомизирани пациенти, които не се повлияват адекватно от лечение с хидрохлоротиазид 25 mg, комбинацията алискирен/хидрохлоротиазид 300 mg/25 mg води до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане от 16,7/10,7 mmHg, което е значимо-по голямо от това при монотерапия с хидрохлоротиазид 25 mg.

В друго клинично проучване, ефикасността и безопасността на Rasilez НСТ са оценени и при 489 пациенти със затлъстяване и хипертония, които не се повлияват от лечение с хидрохлоротиазид 25 mg (изходни систолно/диастолно артериално налягане 149,4/96,8 mmHg). В тази трудна за лечение популация, Rasilez НСТ води до понижаване на артериалното налягане (сistolно/диастолно) с 15,8/11,9 mmHg в сравнение с 15,4/11,3 mmHg при ирбесартан/хидрохлоротиазид, 13,6/10,3 mmHg при амлодипин/хидрохлоротиазид и 8,6/7,9 mmHg при монотерапия с хидрохлоротиазид, при сходна безопасност с тази на монотерапията с хидрохлоротиазид.

В проучване при 183 рандомизирани пациенти с тежка хипертония (средно диастолно артериално налягане в седнало положение ≥ 105 и < 120 mmHg) е доказано, че терапевтичният режим с алискирен с възможност за добавяне на хидрохлоротиазид 25 mg е безопасен и ефикасен при понижаване на артериалното налягане.

5.2 Фармакокинетични свойства

Алискирен

Абсорбция

След абсорбция при перорално приложение, пиковата плазмена концентрация на алискирен се достига след 1-3 часа. Абсолютната бионаличност на алискирен е приблизително 2-3%. Храни с високо съдържание на мазнини понижават $C_{\max}$ с до 85% и AUC с до 70%. Стационарна плазмена концентрация се достига в рамките на 5-7 дни след приложение веднъж дневно и стационарното ниво е приблизително 2 пъти по-високо отколкото при началната доза.

Разпределение

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

Метаболизъм и елиминиране

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

Линейност

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

Хидрохлоротиазид

Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза ($T_{\max}$ около 2 часа). Увеличаването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон.

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

Разпределение

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

Метаболизъм и елиминиране

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

Алискирен/хидрохлоротиазид

След перорален прием на Rasilez НСТ таблетки, времето за достигане на средна пикова плазмена концентрация е в рамките на 1 час за алискирен и 2,5 часа за хидрохлоротиазид.

Скоростта и степента на абсорбцията на Rasilez НСТ са еквивалентни на бионаличността на алискирен и хидрохлоротиазид, приложени самостоятелно. Наблюдаваните при Rasilez НСТ ефекти от приема на храна са подобни на тези при самостоятелно прилагане.

Особености при пациенти

Rasilez НСТ е ефективен като еднократно дневно антихипертензивно лечение при възрастни пациенти независимо от пола, възрастта, индекса на телесна маса и етническата принадлежност.

Фармакокинетиката на алискирен не се повлиява значимо при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Следователно при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не се налага корекция на началната доза Rasilez НСТ. Липсват данни за употребата на Rasilez НСТ при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Rasilez НСТ е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4). При наличие на бъбречно увреждане средните пикови плазмени нива и AUC на хидрохлоротиазид са повишени, а скоростта на екскреция в урината е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава трикратно повишение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациентите с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно повишение на AUC. Rasilez НСТ е противопоказан при пациенти с анурия или тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и едновременното приложение на Rasilez НСТ с АРБ или АСЕ инхибитори при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) е противопоказно (вж. точка 4.3).

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

Не се налага корекция на дозата на Rasilez НСТ при пациентите в старческа възраст. Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

Липсват фармакокинетични данни при педиатричната популация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологичните проучвания за безопасност с алискирен не показват нежелани ефекти върху функциите на централната нервна система, дихателната или сърдечно-съдовата система. Находките при проучвания за токсичност при многократно прилагане при животни потвърждават известния потенциал за локално дразнене или очакваните фармакологични ефекти на алискирен. Не е установен карциногенен потенциал за алискирен в хода на 2-годишно проучване при плъхове и 6-месечно проучване при трансгенни мишки. Регистрираните случаи на един аденом на колона и един аденокарцином на цекума при плъхове в дози от 1 500 mg/kg/дневно не са статистически значими. Алискирен няма никакъв мутагенен потенциал, ембрио-фетална токсичност или тератогенност. Фертилитетът, пренаталното развитие и постнаталното развитие не са засегнати при плъхове.

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

Находките, наблюдавани в 2- и 13-седмични проучвания за токсичност не се различават от наблюдаваните преди това при алискирен и хидрохлоротиазид, прилагани като монотерапия. Няма нови или неочаквани находки във връзка с употребата при хора. По време на 13-седмичното проучване за токсичност при плъхове се наблюдава повишена клетъчна вакуолизация в зона гломерулоза в кората на надбъбречните жлези. Находката се наблюдава при животните, лекувани с хидрохлоротиазид, но не и при тези, получаващи самостоятелно алискирен или плацебо. Няма данни, че находката е по-силно изразена при комбинацията алискирен/хидрохлоротиазид, тъй като тежестта на поява при всички животни е минимална.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза
Кросповидон
Лактоза монохидрат
Пшенично нишесте
Повидон
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Талк

Покритие:

Талк
Хипромелоза
Макрогол
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

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

6.5 Данни за опаковката

PA/Alu/PVC – Alu блистери:

Опаковки, съдържащи 7, 14, 28, 30, 50 или 56 таблетки

Групови опаковки, съдържащи 90, 98 или 280 таблетки

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) – Alu блистери:

Опаковки, съдържащи 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 или 98 таблетки

Опаковки (перфорирани еднодозови блистери), съдържащи 56 x 1 таблетки

Групови опаковки, съдържащи 280 таблетки

Групови опаковки (перфорирани еднодозови блистери), съдържащи 98 x 1 таблетки

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/001-020

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

16.01.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 150 mg/25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (aliskiren) (като хемифумарат) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 50 mg лактоза монохидрат и 49 mg пшенично нишесте.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бледожълта, двойноизпъкнала, овална филмирана таблетка с отпечатано “CLL” от едната страна и “NVR” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Rasilez НСТ е показан при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при самостоятелно прилагане на алискирен или хидрохлоротиазид.

Rasilez НСТ е показан като заместителна терапия при пациенти, при които е постигнат адекватен контрол на артериалното налягане с алискирен и хидрохлоротиазид, прилагани едновременно в доза същата, както във фиксираната комбинация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчваната доза Rasilez НСТ е една таблетка дневно. Rasilez НСТ трябва да се приема веднъж дневно с лека храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Rasilez НСТ не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

Антихипертензивният ефект се проявява предимно в рамките на 1 седмица, а максималният ефект обикновено се наблюдава в рамките на 4 седмици.

Дозировка при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с алискирен и хидрохлоротиазид

Препоръчва се, преди преминаване към лечение с фиксираната комбинация, да се проведе индивидуално титриране на дозите на всеки от двата компонента. Когато е подходящо от клинична гледна точка, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към лечение с фиксираната комбинация.

Rasilez HCT 150 mg /25 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от самостоятелното прилагане на алискирен 150 mg или хидрохлоротиазид 25 mg или от Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Ако 2-4 седмици след започване на терапията не се постигне контрол на артериалното налягане, дозата може да се титрира до максимална доза Rasilez HCT 300 mg/25 mg дневно. Дозирането трябва да бъде индивидуализирано и да се коригира в зависимост от клиничното повлияване на пациента.

Дозировка за заместителна терапия

За удобство пациентите, получаващи алискирен и хидрохлоротиазид като отделни таблетки могат да преминат на лечение с таблетки Rasilez HCT с фиксирана комбинация, съдържаща същите дози на отделните компоненти.

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Поради хидрохлоротиазидната компонента Rasilez HCT е противопоказан при пациенти с анурия и при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Едновременното приложение на Rasilez HCT с ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) или инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) при пациенти с бъбречно увреждане (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) е противопоказно (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Rasilez HCT е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Препоръчителната начална доза на алискирен при пациенти в старческа възраст е 150 mg. При повечето пациенти в старческа възраст не се наблюдава клинично значимо допълнително понижение на артериалното налягане при увеличаване на дозата до 300 mg.

Педиатрични пациенти

Не се препоръчва употребата на Rasilez HCT при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1), или към сулфонамидни производни
- Анамнеза за ангиоедем при прием на алискирен
- Вроден или идиопатичен ангиоедем
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6)
- Анурия
- Тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- Рефрактерна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалиемия и симптоматична хиперурикемия
- Тежко чернодробно увреждане
- Едновременната употреба на алискирен с циклоспорин и итраконазол, два много мощни инхибитори на Р-гликопротеин (P-gp), или други мощни инхибитори на P-gp (напр. хинидин) е противопоказана (вж. точка 4.5)
- Едновременното приложение на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Има съобщение за случаи на хипотония, синкоп, инсулт, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), при чувствителни индивиди, особено при комбиниране на лекарствени продукти, които повлияват тази система (вж. точка 5.1). Затова, двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система чрез комбиниране на алискирен с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор) или ангиотензин II рецепторен блокатор (АРБ) не се препоръчва.

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

Сърдечна недостатъчност

Алискирен трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със сериозна застойна сърдечна недостатъчност (функционален клас III-IV според New York Heart Association (NYHA)). Rasilez НСТ трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност поради ограничените данни за клинична ефикасност и безопасност.

Ангиоедем

Както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, при пациентите, лекувани с алискирен се съобщава за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика).

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

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

При развитие на ангиоедем е необходимо незабавно преустановяване на приема на Rasilez НСТ, провеждане на подходяща терапия и проследяване до пълно и трайно отзвучаване на възникналите признаци и симптоми. При засягане на езика, глотиса и ларинкса трябва да се приложи адреналин. В допълнение, необходимо е да се вземат мерки за поддържане на свободни дихателни пътища.

Пациенти с натриев- и/или обемен дефицит

При пациенти с натриев и/или обемен дефицит, приемащи високи дози диуретици е възможно да възникне симптоматична хипотония след започване на лечението с Rasilez НСТ. Rasilez НСТ трябва да се прилага само след коригиране на предшестващ натриев и/или обемен дефицит.

Нарушение на електролитния баланс

Лечението с Rasilez НСТ трябва да се започне само след коригиране на хипокалиемията и съпътстващата хипомагнезиемия. Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипокалиемия или да обострят предшестваща хипокалиемия. Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, чието състояние е свързано със повишена загуба на калий, като например сол губещи нефропатии или преренално (кардиогенно) увреждане на бъбречната функция. Ако по време на терапия с хидрохлоротиазид се развие хипокалиемия, приемът на Rasilez НСТ трябва да се преустанови до стабилно възстановяване на баланса на калия. Въпреки че при употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, едновременната терапия с алискирен може да намали предизвиканата от диуретиците хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациенти с чернодробна цироза, пациенти със засилена диуреза, пациенти с неадекватен перорален прием на електролити и пациенти, които получават едновременно лечение с кортикостероиди или адренкортикотропен хормон (АСТН) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Обратно, по време на постмаркетинговия опит с алискирен е наблюдавано повишаване на серумния калий, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително нивата на серумните електролити. Едновременното приложение на алискирен с ACE инхибитори или АРБ е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.3, 4.5 и 4.8).

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

Няма данни, че Rasilez НСТ би могъл да намали или предотврати диуретик-индуцираната хипонатриемия. Дефицитът на хлор в повечето случаи е лек и обикновено не се нуждае от лечение.

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

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

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Тиазидните диуретици могат да ускорят азотемията при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Когато Rasilez НСТ се прилага при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумните електролити, включително на калия, креатинина и пикочната киселина. Rasilez НСТ е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане или анурия (вж. точка 4.3).

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Липсва опит с приложението на Rasilez НСТ при пациенти, при които наскоро е направена бъбречна трансплантация.

Както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен в присъствието на предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност фактори, като например хиповолемия (напр. поради кръвозагуба, тежка или продължителна диария, продължително повръщане и др.), сърдечно заболяване, чернодробно заболяване, захарен диабет или бъбречно заболяване. Едновременното приложение на алискирен с АСЕ инхибитори или АРБ е противопоказно при пациенти с бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). По време на пост-маркетинговия опит се съобщава за случаи на остра бъбречна недостатъчност, обратима при преустановяване на лечението, при рискови пациенти, получаващи алискирен. При поява на някакви признаци на бъбречна недостатъчност, приемът на алискирен трябва незабавно да се преустанови.

Чернодробно увреждане

Тиазидните диуретици трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като минимални промени в баланса на течностите и електролитите могат да доведат до развитие на чернодробна кома. Не е необходима корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Липсват данни относно приложението на Rasilez НСТ при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради хидрохлортиазидната компонента Rasilez НСТ е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2).

Няма клиничен опит с Rasilez НСТ при пациенти с чернодробно увреждане.

Умерени инхибитори на P-gr

Едновременното прилагане на алискирен 300 mg с кетоконазол 200 mg или верапамил 240 mg повишава AUC на алискирен, съответно със 76% или 97%. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен едновременно с умерени инхибитори на P-gr като кетоконазол или верапамил (вж. точка 4.5).

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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

Стеноза на бъбречна артерия и реноваскуларна хипертония

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

Системен лупус еритематодес

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

Метаболитни и ендокринни ефекти

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

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

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

Фоточувствителност

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

Остра закритоъгълна глаукома

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

Общи

В случай на тежка и персистираща диария лечението с Rasilez НСТ трябва да се преустанови.

Както при всички антихипертензивни средства, прекаленото понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечносъдово заболяване, може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

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

Помощни вещества

Rasilez НСТ съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Rasilez НСТ съдържа пшенично нишесте. То е подходящо за хора с цъолиакия. Пациенти с алергия към пшеница (различна от цъолиакия) не трябва да вземат този продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Информация за взаимодействията на Rasilez НСТ

Лекарствени продукти, повлияващи нивото на серумния калий: Калий-губещият ефект на хидрохлоротиазид се отслабва от калий-съхраняващия ефект на алискирен. Ефектът на хидрохлоротиазид върху серумния калий се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти, свързани със загубата на калий и хипокалиемия (напр. други калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, адренотропни хормони (АСТН), амфотерицин, карбенолоксон, пеницилин G, производни на салициловата киселина). Обратното, едновременното приложение с други лекарства, повлияващи РААС, НСПВС или средства, повишаващи нивата на серумния калий (напр. калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий. Препоръчва се повишено внимание, ако едновременното приложение със средства, повлияващи нивата на серумния калий се счита за необходимо. Комбинирането на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарствени продукти, които се влияят от смущения в нивата на серумния калий:

Препоръчва се периодически мониториране на нивата на серумния калий при прилагане на Rasilez НСТ едновременно с лекарствени продукти, които се влияят от смущения в нивата на серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди, антиаритмици).

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

При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст) прилагането на алискирен и хидрохлоротиазид едновременно с НСПВС може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително е възможно възникване на остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Поради тази причина при комбиниране на Rasilez НСТ с НСПВС е необходимо повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст.

Други антихипертензивни средства: Антихипертензивният ефект на Rasilez НСТ може да бъде повишен при едновременно прилагане с други антихипертензивни агенти.

Допълнителна информация за взаимодействия на алискирен

Едновременното приложение на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Веществата, които са изпитвани в клиничните фармакокинетични проучвания на алискирен включват аценокумарол, атенолол, цеlexоксид, фенофибрат, пиоглиитазон, алопуринол изосорбит-5мононитрат, дигоксин, метформин, амлодипин, аторвастатин, циметидин и хидрохлоротиазид. Не са установени клинично значими взаимодействия. Следователно не е необходимо коригиране на дозата на алискирен и на едновременно прилаганите лекарствени продукти.

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

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

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

Р-gr субстрати или слаби инхибитори: Не са наблюдавани значими взаимодействия с атенолол, дигоксин, амлодипин или циметидин. При прилагане с аторвастатин (80 mg), AUC и C_{max} на алискирен (300 mg) в стационарно състояние се увеличават с 50%.

Инхибитори на транспортиращи органични аниони полипептиди (OATP): Предклиничните проучвания показват, че алискирен може да бъде субстрат на транспортиращи органични аниони полипептиди. Поради тази причина съществува потенциална възможност за реакции на взаимодействие между инхибитори на OATP и алискирен, при съвместно приложение (вж. „Взаимодействие със сок от грейпфрут”).

Сок от грейпфрут: Прилагането на сок от грейпфрут с алискирен води до понижаване на AUC и $C_{\max}$ на алискирен. Едновременното прилагане с алискирен 150 mg води до 61% понижение на AUC на алискирен, а едновременното прилагане с алискирен 300 mg води до 38% понижение на AUC на алискирен. Това понижение вероятно се дължи на инхибиране от сока от грейпфрут на усвояването на алискирен, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид, в гастроинтестиналния тракт. Следователно, поради опасността от неуспех в лечението, Rasilez НСТ не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

Фуросемид: При едновременното прилагане на алискирен с фуросемид, AUC и $C_{\max}$ на фуросемид се понижават съответно с 28% и 49%. Поради тази причина се препоръчва проследяване на ефекта при започване и при коригиране на терапията с фуросемид, за да се избегне възможна нерационална употреба в клинични условия на обемно натоварване.

Варфарин: Ефектите на алискирен върху фармакокинетиката на варфарин не са оценявани.

Взаимодействия с храни: Храните с високо съдържание на мазнини значително понижават абсорбцията на алискирен.

Допълнителна информация за взаимодействия на хидрохлоротиазид

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

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

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

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

Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин): Хидрохлоротиазид може да намали отговора към пресорни амини като норадреналин. Клиничната значимост на този ефект е неопределена и не е достатъчна за прекратяване на тяхната употреба.

Дигоксин или други дигиталисови гликозиди: Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да се извият като нежелани реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.

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

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

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

Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра: Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да покачи нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробенецид и сулфинпразон. Едновременното прилагане на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на алискирен при бременни жени. Алискирен не е тератогенен при плъхове и зайци (вж. точка 5.3). Други вещества, които директно въздействат на РААС са свързани със сериозни фетални малформации и неонатална смърт, когато се употребяват по време на втория и третия триместър. Има ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

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

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

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

Не са провеждани специфични клинични проучвания с комбинацията, поради тази причина Rasilez НСТ не трябва да се използва по време на първия триместър от бременността или при жени, които планират да забременеят и е противопоказан по време на втория и третия триместър (вж. точка 4.3). При планиране на бременност е необходимо преминаването към подходящо алтернативно лечение. Ако по време на лечението се установи бременност, приемът на Rasilez НСТ трябва да се прекрати незабавно.

Кърмене

Не е известно дали алискирен се екскретира в кърмата. Алискирен се секретира в млякото на лактиращи плъхове.

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Малко вероятно е Rasilez НСТ да повлиява способността за шофиране и работа с машини. Все пак при шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че по време на приема на антихипертензивни лекарствени продукти понякога може да се появят замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Комбинация алискирен/хидрохлоротиазид

Безопасността на Rasilez НСТ е изследвана в 9 клинични изпитвания с над 3 900 пациенти, включващи над 700 пациенти, лекувани за период над 6 месеца и над 190 пациенти, лекувани за период над 1 година. Честотата на нежеланите лекарствени реакции не показва връзка с пол, възраст, индекс на телесна маса, раса или етническа принадлежност. Лечението с Rasilez НСТ, при дози до 300 mg/25 mg води до обща честота на нежеланите лекарствени реакции подобна на тази при плацебо. Нежеланите реакции като цяло са леки и преходни по характер и само в редки случаи налагат преустановяване на лечението. Най-честата нежелана лекарствена реакция, наблюдавана при Rasilez НСТ е диария. Нежеланите лекарствени реакции съобщени по-рано при някои от съставките на Rasilez НСТ (алискирен и хидрохлоротиазид) и изброени в съответния параграф на съответния компонент, могат да възникнат и при Rasilez НСТ.

Честотата на изброените по-долу нежелани лекарствени реакции се определя чрез използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Стомашно-чревни нарушения

Чести:

Диария

Диария: Диарията е дозо-зависима нежелана лекарствена реакция на алискирен. При контролирани клинични изпитвания честотата на диарията при пациентите, лекувани с Rasilez НСТ е 1,3% в сравнение с 1,4% за алискирен или 1,9% за пациентите, лекувани с хидрохлоротиазид.

Серумен калий: В голямо плацебо контролирано клинично изпитване противоположните ефекти на алискирен (150 mg или 300 mg) и хидрохлоротиазид (12,5 mg или 25 mg) върху серумния калий приблизително се балансират взаимно при много от пациентите. При други пациенти доминира единият или другият ефект. При рисковите пациенти е необходимо периодически, на определени интервали, да се изследват нивата на серумния калий, за установяване на поява на възможен електролитен дисбаланс (вж. точки 4.4 и 4.5).

Допълнителна информация за всяка от отделните съставки

Други нежелани реакции, съобщени за всяка от отделните съставки, могат да се проявят при Rasilez НСТ, дори и да не са наблюдавани в хода на клиничните проучвания.

Алискирен

Лечението с алискирен, при дози до 300 mg води до обща честота на нежеланите реакции подобна на тази при плацебо. Нежеланите реакции като цяло са леки и преходни по характер и само в редки случаи налагат преустановяване на лечението. Най-честата нежелана лекарствена реакция е диария.

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

Нарушения на нервната система	
Чести:	Замаяност
Съдови нарушения	
Нечести:	Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Диария
Нарушения на имунната система	
Редки	Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести:	Обрив, тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително токсична епидермална некролиза (ТЕН) и реакции на устната лигавица
Редки:	Ангиедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести:	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести:	Остра бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести:	Периферни отоци
Изследвания	
Чести:	Хиперкалиемия
Редки:	Намаляване на хемоглобина, намаляване на хематокрита
Редки:	Повишаване на серумния креатинин

По време на лечението с алискирен са наблюдавани поява на ангиоедем и реакции на свръхчувствителност. В хода на контролирани клинични проучвания, ангиоедем и реакции на свръхчувствителност възникват рядко при терапия с алискирен с честота, сравнима с тази при лечение с плацебо или със сравнителните лекарствени продукти.

По време на постмаркетинговия опит също има съобщения за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика). При част от пациентите съществува анамнеза за развитие на ангиоедем или на симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем, дължащи се в част от случаите на употребата на други лекарства, способни да предизвикат появата на ангиоедем, включително инхибитори на РААС (АСЕ инхибитори или АРБ).

По време на постмаркетинговия опит също има съобщения за случаи на реакции на свръхчувствителност.

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

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

Хемоглобин и хематокрит: Наблюдавано е леко понижаване на стойностите на хемоглобина и хематокрита (средно понижаване от приблизително 0,05 mmol/l и съответно 0,16 обемни процента). Нито един пациент не прекратява лечението поради анемия. Този ефект се наблюдава и при други средства действащи на системата ренин-ангиотензин, като ACE инхибитори и АРБ.

Серумен калий: Наблюдавано е повишаване на нивото на серумния калий при алискирен, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или НСПВС. В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително серумните електролити. Едновременното приложение на алискирен с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

По време на постмаркетинговия опит има съобщения за случаи на бъбречна дисфункция и остра бъбречна недостатъчност при рискови пациенти (вж. точка 4.4). Съобщава се също така за случаи на поява на периферни отоци, повишаване на серумния креатинин, тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително токсична епидермална некролиза (ТЕН) и реакции на устната лигавица.

Хидрохлоротиазид

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки:	Тромбоцитопения, понякога с пурпура
Много редки:	Агранулоцитоза, потискане на костния мозък, хемолитична анемия, левкопения
С неизвестна честота:	Апластична анемия

Нарушения на имунната система

Много редки:	Свръхчувствителност
--------------	---------------------

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести:	Хипокалиемия
Чести:	Хиперурикемия, хипомагниемия, хипонатриемия
Редки:	Хиперкалциемия, хипергликемия, влошаване на диабета
Много редки:	Хипохлоремична алкалоза

Психични нарушения

Редки:	Депресия, нарушения на съня
--------	-----------------------------

Нарушения на нервната система

Редки:	Замаяност, главоболие, парестезии
--------	-----------------------------------

Нарушения на очите

Редки:	Зрително увреждане
С неизвестна честота:	Остра затвортогълна глаукома

Сърдечни нарушения

Редки:	Сърдечни аритмии
--------	------------------

Съдови нарушения

Чести:	Ортостатична хипотония
--------	------------------------

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки:	Респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Понижен апетит, леко гадене и повръщане
Редки:	Стомашен дискомфорт, запек, диария
Много редки:	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Редки:	Интрахепатална холестаза, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести:	Уртикария и други видове обрив
Редки:	Реакции на фоточувствителност
Много редки:	Реакции, наподобяващи кожен лупус еритематодес, реактивиране на кожен лупус еритематодес, некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза
С неизвестна честота:	Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота:	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота:	Бъбречна дисфункция, остра бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести:	Импотентност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
С неизвестна честота:	Астения, пирексия
Изследвания	
Много чести:	Повишаване на холестерола и триглицеридите
Редки:	Глюкозурия

4.9 Предозиране

Няма информация по отношение на лечението при предозиране с Rasilez НСТ. Най-вероятната проява на предозиране би била хипотония, свързана с антихипертензивния ефект на алискирен.

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитор на ренина (алискирен) в комбинация с диуретик (хидрохлоротиазид), АТС код: C09XA52

Rasilez НСТ комбинира две антихипертензивни вещества за контрол на артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: алискирен, принадлежащ към класа на директните ренинови инхибитори и хидрохлоротиазид, принадлежащ към класа на тиазидните диуретици. Комбинацията от двете вещества, чрез допълващ се механизъм на действие, осигурява адитивен антихипертензивен ефект, понижавайки артериалното налягане в по-голяма степен, отколкото при самостоятелно прилагане отделните съставки.

Алискирен

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

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

При пациенти с хипертония, прилагането на алискирен веднъж дневно в дози от 150 mg и 300 mg води до дозозависимо понижаване, както на систолното, така и на диастолното артериално налягане, което се запазва през целия 24-часов дозов интервал (запазвайки благоприятния си ефект в ранните сутрешни часове) със средно съотношение на пиковата към най-ниската плазмена концентрация при диастолно повлияване до 98% за дозата от 300 mg. 85 до 90% от максималния ефект на понижаване на артериалното налягане се наблюдава след 2 седмици. Ефектът на понижаване на артериалното налягане се запазва по време на продължително лечение (12 месеца) и не зависи от възрастта, пола, индекса на телесна маса и етническата принадлежност.

Съществуват проучвания за комбинирано лечение с алискирен прибавен към диуретика хидрохлоротиазид, калциевия антагонист амлодипин и бета-блокera атенолол. Тези комбинации са ефикасни и добре толерирани.

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

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

При пациенти, лекувани при контролирани клинични проучвания няма доказателства за хипотония при прилагане на първата доза, както и за ефект върху честотата на пулса. При спиране на лечението, артериалното налягане се възвръща постепенно до изходните стойности за период от няколко седмици, като няма доказателства за ребаунд ефект при артериалното налягане и ПРА.

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

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

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

В това проучване, алискирен 300 mg е сравнен с плацебо, при добавяне към стандартната терапия, включваща или инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин рецепторен блокер. Проучването е прекратено преждевременно, тъй като при участниците не са наблюдавани ползи от прилагането на алискирен. Предварителните резултати показват коефициент на риск за първична крайна точка от 1,09, в полза на плацебо (95% Доверителен интервал: 0,97, 1,22, 2-странен $p=0,17$). Освен това, е наблюдавана повишена честота на сериозни нежелани събития при алискирен, спрямо плацебо, на бъбречни усложнения (4,7% спрямо 3,3%), на хиперкалиемия (36,9% спрямо 27,1%), на хипотония (18,4% спрямо 14,6%) и на инсулт (2,7% спрямо 2,0%). Повишената честота на не-фатални случаи на инсулт е по-силно изразено при пациентите с бъбречна недостатъчност.

Хидрохлоротиазид

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

Алискирен/хидрохлоротиазид

Над 3 900 пациенти с хипертония получават Rasilez НСТ еднократно дневно в клинични проучвания.

При пациенти с хипертония приложението на Rasilez НСТ веднъж дневно води до дозозависимо понижаване, както на систолното, така и на диастолното артериално налягане, което се запазва през целия 24-часов интервал на прилагане. Антихипертензивният ефект е най-силно проявен през първата седмица като максималният ефект обикновено се наблюдава в рамките на 4 седмици. Ефектът на понижаване на артериалното налягане се запазва по време на дългосрочно лечение и не зависи от възрастта, пола, индекса на телесна маса и етническата принадлежност. Антихипертензивният ефект на еднократна доза от комбинацията е с продължителност 24 часа. След прекратяване на лечението с алискирен (алискирен със или без добавка от хидрохлоротиазид), връщането на артериалното налягане към изходното е постепенно (3-4 седмици) без данни за ребаунд ефект.

Rasilez НСТ е изследван в плацебо контролирано проучване при 2 762 пациенти с хипертония с диастолно артериално налягане ≥ 95 mmHg и < 110 mmHg (средно изходно артериално налягане 153,6/99,2 mmHg). В това проучване Rasilez НСТ в дози от 150 mg/12,5 mg до 300 mg/25 mg води до дозозависимо понижаване на артериалното налягане (сistolно/диастолно) съответно от 17,6/11,9 mmHg до 21,2/14,3 mmHg в сравнение с 7,5/6,9 mmHg при плацебо. Най-голямото понижаване на артериалното налягане с тази комбинация от дози също така е значимо по-голямо, отколкото при съответните дози на алискирен и хидрохлоротиазид, когато са използвани поотделно. Комбинацията от алискирен и хидрохлоротиазид неутрализира реактивното покачване на ПРА предизвикано от хидрохлоротиазид.

Приложен при пациенти с подчертано повишено артериално налягане (сistolно артериално налягане ≥ 160 mmHg и/или диастолно артериално налягане ≥ 100 mmHg), Rasilez НСТ в дози от 150 mg/12,5 mg до 300 mg/25 mg, приложен без титриране от монотерапия, демонстрира значимо по-голяма степен на контрол на систолното/диастолното артериално налягане ($< 140/90$ mmHg) в сравнение с съответните монотерапии. При тази популация, Rasilez НСТ 150 mg/12,5 mg до 300 mg/25 mg води до дозозависимо понижаване на систолното/диастолното артериално налягане от 20,6/12,4 mmHg до 24,8/14,5 mmHg, което значимо превъзхожда съответните монотерапии. Безопасността на комбинираното лечение е сходна на тази при съответните монотерапии, независимо от тежестта на хипертонията или наличието, или отсъствието на допълнителен сърдечно-съдов риск. Хипотонията и свързаните нежелани реакции са нечести при комбинираното лечение и не са повишени по честота при пациенти в старческа възраст.

В проучване при 880 рандомизирани пациенти, които не се повлияват адекватно от лечение с алискирен 300 mg, комбинацията алискирен/хидрохлоротиазид 300 mg/25 mg води до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с 15,8/11,0 mmHg, което е значимо по-голямо от това при монотерапия с алискирен 300 mg. В проучване при 722 рандомизирани пациенти, които не се повлияват адекватно от лечение с хидрохлоротиазид 25 mg, комбинацията алискирен/хидрохлоротиазид 300 mg/25 mg води до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане от 16,78/10,7 mmHg, което е значимо-по голямо от това при монотерапия с хидрохлоротиазид 25 mg.

В друго клинично проучване, ефикасността и безопасността на Rasilez НСТ са оценени и при 489 пациенти със затлъстяване и хипертония, които не се повлияват от лечение с хидрохлоротиазид 25 mg (изходни систолно/диастолно артериално налягане 149,4/96,8 mmHg). В тази трудна за лечение популация, Rasilez НСТ води до понижаване на артериалното налягане (сistolно/диастолно) с 15,8/11,9 mmHg в сравнение с 15,4/11,3 mmHg при ирбесартан/хидрохлоротиазид, 13,6/10,3 mmHg при амлодипин/хидрохлоротиазид и 8,6/7,9 mmHg при монотерапия с хидрохлоротиазид, при сходна безопасност с тази на монотерапията с хидрохлоротиазид.

В проучване при 183 рандомизирани пациенти с тежка хипертония (средно диастолно артериално налягане в седнало положение ≥ 105 и < 120 mmHg) е доказано, че терапевтичният режим с алискирен с възможност за добавяне на хидрохлоротиазид 25 mg е безопасен и ефикасен при понижаване на артериалното налягане.

5.2 Фармакокинетични свойства

Алискирен

Абсорбция

След абсорбция при перорално приложение, пиковата плазмена концентрация на алискирен се достига след 1-3 часа. Абсолютната бионаличност на алискирен е приблизително 2-3%. Храни с високо съдържание на мазнини понижават $C_{\max}$ с до 85% и AUC с до 70%. Стационарна плазмена концентрация се достига в рамките на 5-7 дни след приложение веднъж дневно и стационарното ниво е приблизително 2 пъти по-високо отколкото при началната доза.

Разпределение

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

Метаболизъм и елиминиране

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

Линейност

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

Хидрохлоротиазид

Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза ($T_{\max}$ около 2 часа). Увеличаването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон.

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

Разпределение

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

Метаболизъм и елиминиране

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

Алискирен/хидрохлоротиазид

След перорален прием на Rasilez НСТ таблетки, времето за достигане на средна пикова плазмена концентрация е в рамките на 1 час за алискирен и 2,5 часа за хидрохлоротиазид.

Скоростта и степента на абсорбцията на Rasilez НСТ са еквивалентни на бионаличността на алискирен и хидрохлоротиазид, приложени самостоятелно. Наблюдаваните при Rasilez НСТ ефекти от приема на храна са подобни на тези при самостоятелно прилагане.

Особености при пациенти

Rasilez НСТ е ефективен като еднократно дневно антихипертензивно лечение при възрастни пациенти независимо от пола, възрастта, индекса на телесна маса и етническата принадлежност.

Фармакокинетиката на алискирен не се повлиява значимо при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Следователно при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не се налага корекция на началната доза Rasilez НСТ. Липсват данни за употребата на Rasilez НСТ при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Rasilez НСТ е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4). При наличие на бъбречно увреждане средните пикови плазмени нива и AUC на хидрохлоротиазид са повишени, а скоростта на екскреция в урината е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава трикратно повишение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациентите с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно повишение на AUC. Rasilez НСТ е противопоказан при пациенти с анурия или тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и едновременното приложение на Rasilez НСТ с АРБ или АСЕ инхибитори при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) е противопоказно (вж. точка 4.3).

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

Не се налага корекция на дозата на Rasilez НСТ при пациентите в старческа възраст. Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

Липсват фармакокинетични данни при педиатричната популация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологичните проучвания за безопасност с алискирен не показват нежелани ефекти върху функциите на централната нервна система, дихателната или сърдечно-съдовата система. Находките при проучвания за токсичност при многократно прилагане при животни потвърждават известния потенциал за локално дразнене или очакваните фармакологични ефекти на алискирен. Не е установен карциногенен потенциал за алискирен в хода на 2-годишно проучване при плъхове и 6-месечно проучване при трансгенни мишки. Регистрираните случаи на един аденом на колона и един аденокарцином на цекума при плъхове в дози от 1 500 mg/kg/дневно не са статистически значими. Алискирен няма никакъв мутагенен потенциал, ембрио-фетална токсичност или тератогенност. Фертилитетът, пренаталното развитие и постнаталното развитие не са засегнати при плъхове.

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

Находките, наблюдавани в 2- и 13-седмични проучвания за токсичност не се различават от наблюдаваните преди това при алискирен и хидрохлоротиазид, прилагани като монотерапия. Няма нови или неочаквани находки във връзка с употребата при хора. По време на 13-седмичното проучване за токсичност при плъхове се наблюдава повишена клетъчна вакуолизация в зона гломерулоза в кората на надбъбречните жлези. Находката се наблюдава при животните, лекувани с хидрохлоротиазид, но не и при тези, получаващи самостоятелно алискирен или плацебо. Няма данни, че находката е по-силно изразена при комбинацията алискирен/хидрохлоротиазид, тъй като тежестта на поява при всички животни е минимална.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза
Кросповидон
Лактоза монохидрат
Пшенично нишесте
Повидон
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Талк

Покритие:

Талк
Хипромелоза
Макрогол
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

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

6.5 Данни за опаковката

РА/Alu/PVC – Alu блистери:

Опаковки, съдържащи 7, 14, 28, 30, 50 или 56 таблетки

Групови опаковки, съдържащи 90, 98 или 280 таблетки

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) – Alu блистери:

Опаковки, съдържащи 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 или 98 таблетки

Опаковки (перфорирани еднодозови блистери), съдържащи 56 x 1 таблетки

Групови опаковки, съдържащи 280 таблетки

Групови опаковки (перфорирани еднодозови блистери), съдържащи 98 x 1 таблетки

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/021-040

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

16.01.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 25 mg лактоза монохидрат и 24,5 mg пшенично нишесте.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Виолетовобяла, двойноизпъкнала, овална филмирана таблетка с отпечатано “CVI” от едната страна и “NVR” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Rasilez НСТ е показан при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при самостоятелно прилагане на алискирен или хидрохлоротиазид.

Rasilez НСТ е показан като заместителна терапия при пациенти, при които е постигнат адекватен контрол на артериалното налягане с алискирен и хидрохлоротиазид, прилагани едновременно в доза същата, както във фиксираната комбинация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчваната доза Rasilez НСТ е една таблетка дневно. Rasilez НСТ трябва да се приема веднъж дневно с лека храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Rasilez НСТ не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

Антихипертензивният ефект се проявява предимно в рамките на 1 седмица, а максималният ефект обикновено се наблюдава в рамките на 4 седмици.

Дозировка при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с алискирен и хидрохлоротиазид

Препоръчва се, преди преминаване към лечение с фиксираната комбинация, да се проведе индивидуално титриране на дозите на всеки от двата компонента. Когато е подходящо от клинична гледна точка, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към лечение с фиксираната комбинация.

Rasilez НСТ 300 mg /12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от самостоятелното прилагане на алискирен 300 mg или хидрохлоротиазид 12,5 mg или от Rasilez НСТ 150 mg/12,5 mg.

Ако 2-4 седмици след започване на терапията не се постигне контрол на артериалното налягане, дозата може да се титрира до максимална доза Rasilez HCT 300 mg/25 mg дневно. Дозирането трябва да бъде индивидуализирано и да се коригира в зависимост от клиничното повлияване на пациента.

Дозировка за заместителна терапия

За удобство пациентите, получаващи алискирен и хидрохлоротиазид като отделни таблетки могат да преминат на лечение с таблетки Rasilez HCT с фиксирана комбинация, съдържаща същите дози на отделните компоненти.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Rasilez HCT е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Препоръчителната начална доза на алискирен при пациенти в старческа възраст е 150 mg. При повечето пациенти в старческа възраст не се наблюдава клинично значимо допълнително понижение на артериалното налягане при увеличаване на дозата до 300 mg.

Педиатрични пациенти

Не се препоръчва употребата на Rasilez HCT при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1), или към сулфонамидни производни
- Анамнеза за ангиоедем при прием на алискирен
- Вроден или идиопатичен ангиоедем
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6)
- Анурия
- Тежко бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min/1,73 m²)
- Рефрактерна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия
- Тежко чернодробно увреждане
- Едновременната употреба на алискирен с циклоспорин и итраконазол, два много мощни инхибитори на Р-гликопротеин (Р-gp), или други мощни инхибитори на Р-gp (напр. хинидин) е противопоказана (вж. точка 4.5)
- Едновременното приложение на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Има съобщение за случаи на хипотония, синкоп, инсулт, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), при чувствителни индивиди, особено при комбиниране на лекарствени продукти, които повлияват тази система (вж. точка 5.1). Затова, двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система чрез комбиниране на алискирен с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор) или ангиотензин II рецепторен блокатор (АРБ) не се препоръчва.

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

Сърдечна недостатъчност

Алискирен трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със сериозна застойна сърдечна недостатъчност (функционален клас III-IV според New York Heart Association (NYHA)). Rasilez НСТ трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност поради ограничените данни за клинична ефикасност и безопасност.

Ангиедем

Както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, при пациентите, лекувани с алискирен се съобщава за случаи на ангиедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика).

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

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

При развитие на ангиедем е необходимо незабавно преустановяване на приема на Rasilez НСТ, провеждане на подходяща терапия и проследяване до пълно и трайно отзвучаване на възникналите признаци и симптоми. При засягане на езика, глотиса и ларинкса трябва да се приложи адреналин. В допълнение, необходимо е да се вземат мерки за поддържане на свободни дихателни пътища.

Пациенти с натриев- и/или обемен дефицит

При пациенти с натриев и/или обемен дефицит, приемащи високи дози диуретици е възможно да възникне симптоматична хипотония след започване на лечението с Rasilez НСТ. Rasilez НСТ трябва да се прилага само след коригиране на предшестващ натриев и/или обемен дефицит.

Нарушение на електролитния баланс

Лечението с Rasilez НСТ трябва да се започне само след коригиране на хипокалиемията и съпътстващата хипомагниезия. Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипокалиемия или да обострят предшестваща хипокалиемия. Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, чието състояние е свързано със повишена загуба на калий, като например сол губещи нефропатии или преренално (кардиогенно) увреждане на бъбречната функция. Ако по време на терапия с хидрохлоротиазид се развие хипокалиемия, приемът на Rasilez НСТ трябва да се преустанови до стабилно възстановяване на баланса на калия. Въпреки че при употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, едновременната терапия с алискирен може да намали предизвиканата от диуретиците хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациенти с чернодробна цироза, пациенти със засилена диуреза, пациенти с неадекватен перорален прием на електролити и пациенти, които получават едновременно лечение с кортикостероиди или адренкортикотропен хормон (АСТН) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Обратно, по време на постмаркетинговия опит с алискирен е наблюдавано повишаване на серумния калий, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително нивата на серумните електролити. Едновременното приложение на алискирен с АСЕ инхибитори или АРБ е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.3, 4.5 и 4.8).

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

Няма данни, че Rasilez НСТ би могъл да намали или предотврати диуретик-индуцираната хипонатриемия. Дефицитът на хлор в повечето случаи е лек и обикновено не се нуждае от лечение.

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

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

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Тиазидните диуретици могат да ускорят азотемията при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Когато Rasilez HCT се прилага при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумните електролити, включително на калия, креатинина и пикочната киселина. Rasilez HCT е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане или анурия (вж. точка 4.3).

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Липсва опит с приложението на Rasilez HCT при пациенти, при които наскоро е направена бъбречна трансплантация.

Както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен в присъствието на предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност фактори, като например хиповолемия (напр. поради кръвозагуба, тежка или продължителна диария, продължително повръщане и др.), сърдечно заболяване, чернодробно заболяване, захарен диабет или бъбречно заболяване. Едновременното приложение на алискирен с ACE инхибитори или АРБ е противопоказно при пациенти с бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). По време на пост-маркетинговия опит се съобщава за случаи на остра бъбречна недостатъчност, обратима при преустановяване на лечението, при рискови пациенти, получаващи алискирен. При поява на някакви признаци на бъбречна недостатъчност, приемът на алискирен трябва незабавно да се преустанови.

Чернодробно увреждане

Тиазидните диуретици трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като минимални промени в баланса на течностите и електролитите могат да доведат до развитие на чернодробна кома. Не е необходима корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Липсват данни относно приложението на Rasilez HCT при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради хидрохлортиазидната компонента Rasilez HCT е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2).

Няма клиничен опит с Rasilez HCT при пациенти с чернодробно увреждане.

Умерени инхибитори на P-gr

Едновременното прилагане на алискирен 300 mg с кетоконазол 200 mg или верапамил 240 mg повишава AUC на алискирен, съответно със 76% или 97%. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен едновременно с умерени инхибитори на P-gr като кетоконазол или верапамил (вж. точка 4.5).

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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

Стеноза на бъбречна артерия и реноваскуларна хипертония

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

Системен лупус еритематодес

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

Метаболитни и ендокринни ефекти

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

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

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

Фоточувствителност

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

Остра закритоъгълна глаукома

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

Общи

В случай на тежка и персистираща диария лечението с Rasilez НСТ трябва да се преустанови.

Както при всички антихипертензивни средства, прекаленото понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване, може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

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

Помощни вещества

Rasilez НСТ съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларп лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Rasilez НСТ съдържа пшенично нишесте. То е подходящо за хора с цъолиакия. Пациенти с алергия към пшеница (различна от цъолиакия) не трябва да вземат този продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Информация за взаимодействията на Rasilez НСТ

Лекарствени продукти, повлияващи нивото на серумния калий: Калий-губещият ефект на хидрохлоротиазид се отслабва от калий-съхраняващия ефект на алискирен. Ефектът на хидрохлоротиазид върху серумния калий се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти, свързани със загубата на калий и хипокалиемия (напр. други калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, адренкортикотропен хормон (АСТН), амфотерицин, карбенолоксон, пеницилин G, производни на салициловата киселина). Обратното, едновременното приложение с други лекарства, повлияващи РААС, НСПВС или средства, повишаващи нивата на серумния калий (напр. калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий. Препоръчва се повишено внимание, ако едновременното приложение със средства, повлияващи нивата на серумния калий се счита за необходимо. Комбинирането на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарствени продукти, които се влияят от смущения в нивата на серумния калий:

Препоръчва се периодически мониториране на нивата на серумния калий при прилагане на Rasilez НСТ едновременно с лекарствени продукти, които се влияят от смущения в нивата на серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди, антиаритмици).

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

При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст) прилагането на алискирен и хидрохлоротиазид едновременно с НСПВС може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително е възможно възникване на остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Поради тази причина при комбиниране на Rasilez НСТ с НСПВС е необходимо повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст.

Други антихипертензивни средства: Антихипертензивният ефект на Rasilez НСТ може да бъде повишен при едновременно прилагане с други антихипертензивни агенти.

Допълнителна информация за взаимодействия на алискирен

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

Веществата, които са изпитвани в клиничните фармакокинетични проучвания на алискирен включват аценокумарол, атенолол, цефексид, фенофибрат, пиоглитазон, алопуринол, изосорбит-5мононитрат, дигоксин, метформин, амлодипин, аторвастатин, циметидин и хидрохлоротиазид. Не са установени клинично значими взаимодействия. Следователно не е необходимо коригиране на дозата на алискирен и на едновременно прилаганите лекарствени продукти.

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

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

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

Р-gp субстрати или слаби инхибитори: Не са наблюдавани значими взаимодействия с атенолол, дигоксин, амлодипин или циметидин. При прилагане с аторвастатин (80 mg), AUC и C_{max} на алискирен (300 mg) в стационарно състояние се увеличават с 50%.

Инхибитори на транспортиращи органични аниони полипептиди (ОАТР): Предклиничните проучвания показват, че алискирен може да бъде субстрат на транспортиращи органични аниони полипептиди. Поради тази причина съществува потенциална възможност за реакции на взаимодействие между инхибитори на ОАТР и алискирен, при съвместно приложение (вж. „Взаимодействие със сок от грейпфрут”).

Сок от грейпфрут: Прилагането на сок от грейпфрут с алискирен води до понижаване на AUC и C_{max} на алискирен. Едновременното прилагане с алискирен 150 mg води до 61% понижение на AUC на алискирен, а едновременното прилагане с алискирен 300 mg води до 38% понижение на AUC на алискирен. Това понижение вероятно се дължи на инхибиране от сока от грейпфрут на усвояването на алискирен, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид, в гастроинтестиналния тракт. Следователно, поради опасността от неуспех в лечението, Rasilez HCT не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

Фуросемид: При едновременното прилагане на алискирен с фуросемид, AUC и $C_{\max}$ на фуросемид се понижават съответно с 28% и 49%. Поради тази причина се препоръчва проследяване на ефекта при започване и при коригиране на терапията с фуросемид, за да се избегне възможна нерационална употреба в клинични условия на обемно натоварване.

Варфарин: Ефектите на алискирен върху фармакокинетиката на варфарин не са оценявани.

Взаимодействия с храни: Храните с високо съдържание на мазнини значително понижават абсорбцията на алискирен.

Допълнителна информация за взаимодействия на хидрохлоротиазид

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

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

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

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

Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин): Хидрохлоротиазид може да намали отговора към пресорни амини като норадреналин. Клиничната значимост на този ефект е неопределена и не е достатъчна за прекратяване на тяхната употреба.

Дигоксин или други дигиталисови гликозиди: Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагниемия могат да се извият като нежелани реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.

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

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

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

Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра: Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да покачи нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробенецид и сулфинпиразон. Едновременното прилагане на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на алискирен при бременни жени. Алискирен не е тератогенен при плъхове и зайци (вж. точка 5.3). Други вещества, които директно въздействат на РААС са свързани със сериозни фетални малформации и неонатална смърт, когато се употребяват по време на втория и третия триместър. Има ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

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

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

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

Не са провеждани специфични клинични проучвания с комбинацията, поради тази причина Rasilez НСТ не трябва да се използва по време на първия триместър от бременността или при жени, които планират да забременеят и е противопоказан по време на втория и третия триместър (вж. точка 4.3). При планиране на бременност е необходимо преминаването към подходящо алтернативно лечение. Ако по време на лечението се установи бременност, приемът на Rasilez НСТ трябва да се прекрати незабавно.

Кърмене

Не е известно дали алискирен се екскретира в кърмата. Алискирен се секретира в млякото на лактиращи плъхове.

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Малко вероятно е Rasilez НСТ да повлиява способността за шофиране и работа с машини. Все пак при шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че по време на приема на антихипертензивни лекарствени продукти понякога може да се появят замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Комбинация алискирен/хидрохлоротиазид

Безопасността на Rasilez НСТ е изследвана в 9 клинични изпитвания с над 3 900 пациенти, включващи над 700 пациенти, лекувани за период над 6 месеца и над 190 пациенти, лекувани за период над 1 година. Честотата на нежеланите лекарствени реакции не показва връзка с пол, възраст, индекс на телесна маса, раса или етническа принадлежност. Лечението с Rasilez НСТ, при дози до 300 mg/25 mg води до обща честота на нежеланите лекарствени реакции подобна на тази при плацебо. Нежеланите реакции като цяло са леки и преходни по характер и само в редки случаи налагат преустановяване на лечението. Най-честата нежелана лекарствена реакция, наблюдавана при Rasilez НСТ е диария. Нежеланите лекарствени реакции съобщени по-рано при някои от съставките на Rasilez НСТ (алискирен и хидрохлоротиазид) и изброени в съответния параграф на съответния компонент, могат да възникнат и при Rasilez НСТ.

Честотата на изброените по-долу нежелани лекарствени реакции се определя чрез използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Стомашно-чревни нарушения

Чести:	Диария
--------	--------

Диария: Диарията е дозо-зависима нежелана лекарствена реакция на алискирен. При контролирани клинични изпитвания честотата на диарията при пациентите, лекувани с Rasilez НСТ е 1,3% в сравнение с 1,4% за алискирен или 1,9% за пациентите, лекувани с хидрохлоротиазид.

Серумен калий: В голямо плацебо контролирано клинично изпитване противоположните ефекти на алискирен (150 mg или 300 mg) и хидрохлоротиазид (12,5 mg или 25 mg) върху серумния калий приблизително се балансират взаимно при много от пациентите. При други пациенти доминира единият или другият ефект. При рисковите пациенти е необходимо периодически, на определени интервали, да се изследват нивата на серумния калий, за установяване на поява на възможен електролитен дисбаланс (вж. точки 4.4 и 4.5).

Допълнителна информация за всяка от отделните съставки

Други нежелани реакции, съобщени за всяка от отделните съставки, могат да се проявят при Rasilez НСТ, дори и да не са наблюдавани в хода на клиничните проучвания.

Алискирен

Лечението с алискирен, при дози до 300 mg води до обща честота на нежеланите реакции подобна на тази при плацебо. Нежеланите реакции като цяло са леки и преходни по характер и само в редки случаи налагат преустановяване на лечението. Най-честата нежелана лекарствена реакция е диария.

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

Нарушения на нервната система	
Чести:	Замаяност
Съдови нарушения	
Нечести:	Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Диария
Нарушения на имунната система	
Редки	Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести:	Обрив, тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително токсична епидермална некролиза (ТЕН) и реакции на устната лигавица
Редки:	Ангиедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести:	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести:	Остра бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести:	Периферни отоци
Изследвания	
Чести:	Хиперкалиемия
Редки:	Намаляване на хемоглобина, намаляване на хематокрита
Редки:	Повишаване на серумния креатинин

По време на лечението с алискирен са наблюдавани поява на ангиоедем и реакции на свръхчувствителност. В хода на контролирани клинични проучвания, ангиоедем и реакции на свръхчувствителност възникват рядко при терапия с алискирен с честота, сравнима с тази при лечение с плацебо или със сравнителните лекарствени продукти.

По време на постмаркетинговия опит също има съобщения за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика). При част от пациентите съществува анамнеза за развитие на ангиоедем или на симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем, дължащи се в част от случаите на употребата на други лекарства, способни да предизвикат появата на ангиоедем, включително инхибитори на РААС (АСЕ инхибитори или АРБ).

По време на постмаркетинговия опит също има съобщения за случаи на реакции на свръхчувствителност.

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

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

Хемоглобин и хематокрит: Наблюдавано е леко понижаване на стойностите на хемоглобина и хематокрита (средно понижаване от приблизително 0,05 mmol/l и съответно 0,16 обемни процента). Нито един пациент не прекратява лечението поради анемия. Този ефект се наблюдава и при други средства действащи на системата ренин-ангиотензин, като ACE инхибитори и АРБ.

Серумен калий: Наблюдавано е повишаване на нивото на серумния калий при алискирен, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или НСПВС. В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително серумните електролити. Едновременното приложение на алискирен с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

По време на постмаркетинговия опит има съобщения за случаи на бъбречна дисфункция и остра бъбречна недостатъчност при рискови пациенти (вж. точка 4.4). Съобщава се също така за случаи на поява на периферни отоци, повишаване на серумния креатинин, тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително токсична епидермална некролиза (ТЕН) и реакции на устната лигавица.

Хидрохлоротиазид

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки:	Тромбоцитопения, понякога с пурпура
Много редки:	Агранулоцитоза, потискане на костния мозък, хемолитична анемия, левкопения
С неизвестна честота:	Апластична анемия

Нарушения на имунната система

Много редки:	Свръхчувствителност
--------------	---------------------

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести:	Хипокалиемия
Чести:	Хиперурикемия, хипомагниемия, хипонатриемия
Редки:	Хиперкалциемия, хипергликемия, влошаване на диабета
Много редки:	Хипохлоремична алкалоза

Психични нарушения

Редки:	Депресия, нарушения на съня
--------	-----------------------------

Нарушения на нервната система

Редки:	Замаяност, главоболие, парестезии
--------	-----------------------------------

Нарушения на очите

Редки:	Зрително увреждане
С неизвестна честота:	Остра затвортогълна глаукома

Сърдечни нарушения

Редки:	Сърдечни аритмии
--------	------------------

Съдови нарушения

Чести:	Ортостатична хипотония
--------	------------------------

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки:	Респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Понижен апетит, леко гадене и повръщане
Редки:	Стомашен дискомфорт, запек, диария
Много редки:	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Редки:	Интрахепатална холестаза, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести:	Уртикария и други видове обрив
Редки:	Реакции на фоточувствителност
Много редки:	Реакции, наподобяващи кожен лупус еритематодес, реактивиране на кожен лупус еритематодес, некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза
С неизвестна честота:	Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота:	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота:	Бъбречна дисфункция, остра бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести:	Импотентност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
С неизвестна честота:	Астения, пирексия
Изследвания	
Много чести:	Повишаване на холестерола и триглицеридите
Редки:	Глюкозурия

4.9 Предозиране

Няма информация по отношение на лечението при предозиране с Rasilez НСТ. Най-вероятната проява на предозиране би била хипотония, свързана с антихипертензивния ефект на алискирен.

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитор на ренина (алискирен) в комбинация с диуретик (хидрохлоротиазид), АТС код: C09XA52

Rasilez НСТ комбинира две антихипертензивни вещества за контрол на артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: алискирен, принадлежащ към класа на директните ренинови инхибитори и хидрохлоротиазид, принадлежащ към класа на тиазидните диуретици. Комбинацията от двете вещества, чрез допълващ се механизъм на действие, осигурява адитивен антихипертензивен ефект, понижавайки артериалното налягане в по-голяма степен, отколкото при самостоятелно прилагане отделните съставки.

Алискирен

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

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

При пациенти с хипертония, прилагането на алискирен веднъж дневно в дози от 150 mg и 300 mg води до дозозависимо понижаване, както на систолното, така и на диастолното артериално налягане, което се запазва през целия 24-часов дозов интервал (запазвайки благоприятния си ефект в ранните сутрешни часове) със средно съотношение на пиковата към най-ниската плазмена концентрация при диастолно повлияване до 98% за дозата от 300 mg. 85 до 90% от максималния ефект на понижаване на артериалното налягане се наблюдава след 2 седмици. Ефектът на понижаване на артериалното налягане се запазва по време на продължително лечение (12 месеца) и не зависи от възрастта, пола, индекса на телесна маса и етническата принадлежност.

Съществуват проучвания за комбинирано лечение с алискирен прибавен към диуретика хидрохлоротиазид, калциевия антагонист амлодипин и бета-блокera атенолол. Тези комбинации са ефикасни и добре толерирани.

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

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

При пациенти, лекувани при контролирани клинични проучвания няма доказателства за хипотония при прилагане на първата доза, както и за ефект върху честотата на пулса. При спиране на лечението, артериалното налягане се възвръща постепенно до изходните стойности за период от няколко седмици, като няма доказателства за ребаунд ефект при артериалното налягане и ПРА.

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

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

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

В това проучване, алискирен 300 mg е сравнен с плацебо, при добавяне към стандартната терапия, включваща или инхибитор на ангиотензин конвертирация ензим или ангиотензин рецепторен блокер. Проучването е прекратено преждевременно, тъй като при участниците не са наблюдавани ползи от прилагането на алискирен. Предварителните резултати показват коефициент на риск за първична крайна точка от 1,09, в полза на плацебо (95% Доверителен интервал: 0,97, 1,22, 2-странен $p=0,17$). Освен това, е наблюдавана повишена честота на сериозни нежелани събития при алискирен, спрямо плацебо, на бъбречни усложнения (4,7% спрямо 3,3%), на хиперкалиемия (36,9% спрямо 27,1%), на хипотония (18,4% спрямо 14,6%) и на инсулт (2,7% спрямо 2,0%). Повишената честота на не-фатални случаи на инсулт е по-силно изразено при пациентите с бъбречна недостатъчност.

Хидрохлоротиазид

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

Алискирен/хидрохлоротиазид

Над 3 900 пациенти с хипертония получават Rasilez НСТ еднократно дневно в клинични проучвания.

При пациенти с хипертония приложението на Rasilez НСТ веднъж дневно води до дозозависимо понижаване, както на систолното, така и на диастолното артериално налягане, което се запазва през целия 24-часов интервал на прилагане. Антихипертензивният ефект е най-силно проявен през първата седмица като максималният ефект обикновено се наблюдава в рамките на 4 седмици. Ефектът на понижаване на артериалното налягане се запазва по време на дългосрочно лечение и не зависи от възрастта, пола, индекса на телесна маса и етническата принадлежност. Антихипертензивният ефект на еднократна доза от комбинацията е с продължителност 24 часа. След прекратяване на лечението с алискирен (алискирен със или без добавка от хидрохлоротиазид), връщането на артериалното налягане към изходното е постепенно (3-4 седмици) без данни за ребаунд ефект.

Rasilez НСТ е изследван в плацебо контролирано проучване при 2 762 пациенти с хипертония с диастолно артериално налягане ≥ 95 mmHg и < 110 mmHg (средно изходно артериално налягане 153,6/99,2 mmHg). В това проучване Rasilez НСТ в дози от 150 mg/12,5 mg до 300 mg/25 mg води до дозозависимо понижаване на артериалното налягане (сistolно/диастолно) съответно от 17,6/11,9 mmHg до 21,2/14,3 mmHg в сравнение с 7,5/6,9 mmHg при плацебо. Най-голямото понижаване на артериалното налягане с тази комбинация от дози също така е значимо по-голямо, отколкото при съответните дози на алискирен и хидрохлоротиазид, когато са използвани поотделно. Комбинацията от алискирен и хидрохлоротиазид неутрализира реактивното покачване на ПРА предизвикано от хидрохлоротиазид.

Приложен при пациенти с подчертано повишено артериално налягане (сistolно артериално налягане ≥ 160 mmHg и/или диастолно артериално налягане ≥ 100 mmHg), Rasilez НСТ в дози от 150 mg/12,5 mg до 300 mg/25 mg, приложен без титриране от монотерапия, демонстрира значимо по-голяма степен на контрол на систолното/диастолното артериално налягане ($< 140/90$ mmHg) в сравнение с съответните монотерапии. При тази популация, Rasilez НСТ 150 mg/12,5 mg до 300 mg/25 mg води до дозозависимо понижаване на систолното/диастолното артериално налягане от 20,6/12,4 mmHg до 24,8/14,5 mmHg, което значимо превъзхожда съответните монотерапии. Безопасността на комбинираното лечение е сходна на тази при съответните монотерапии, независимо от тежестта на хипертонията или наличието, или отсъствието на допълнителен сърдечно-съдов риск. Хипотонията и свързаните нежелани реакции са нечести при комбинираното лечение и не са повишени по честота при пациенти в старческа възраст.

В проучване при 880 рандомизирани пациенти, които не се повлияват адекватно от лечение с алискирен 300 mg, комбинацията алискирен/хидрохлоротиазид 300 mg/25 mg води до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с 15,8/11,0 mmHg, което е значимо по-голямо от това при монотерапия с алискирен 300 mg. В проучване при 722 рандомизирани пациенти, които не се повлияват адекватно от лечение с хидрохлоротиазид 25 mg, комбинацията алискирен/хидрохлоротиазид 300 mg/25 mg води до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане от 16,78/10,7 mmHg, което е значимо-по голямо от това при монотерапия с хидрохлоротиазид 25 mg.

В друго клинично проучване, ефикасността и безопасността на Rasilez НСТ са оценени и при 489 пациенти със затлъстяване и хипертония, които не се повлияват от лечение с хидрохлоротиазид 25 mg (изходни систолно/диастолно артериално налягане 149,4/96,8 mmHg). В тази трудна за лечение популация, Rasilez НСТ води до понижаване на артериалното налягане (сistolно/диастолно) с 15,8/11,9 mmHg в сравнение с 15,4/11,3 mmHg при ирбесартан/хидрохлоротиазид, 13,6/10,3 mmHg при амлодипин/хидрохлоротиазид и 8,6/7,9 mmHg при монотерапия с хидрохлоротиазид, при сходна безопасност с тази на монотерапията с хидрохлоротиазид.

В проучване при 183 рандомизирани пациенти с тежка хипертония (средно диастолно артериално налягане в седнало положение ≥ 105 и < 120 mmHg) е доказано, че терапевтичният режим с алискирен с възможност за добавяне на хидрохлоротиазид 25 mg е безопасен и ефикасен при понижаване на артериалното налягане.

5.2 Фармакокинетични свойства

Алискирен

Абсорбция

След абсорбция при перорално приложение, пиковата плазмена концентрация на алискирен се достига след 1-3 часа. Абсолютната бионаличност на алискирен е приблизително 2-3%. Храни с високо съдържание на мазнини понижават $C_{\max}$ с до 85% и AUC с до 70%. Стационарна плазмена концентрация се достига в рамките на 5-7 дни след приложение веднъж дневно и стационарното ниво е приблизително 2 пъти по-високо отколкото при началната доза.

Разпределение

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

Метаболизъм и елиминиране

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

Линейност

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

Хидрохлоротиазид

Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза ($T_{\max}$ около 2 часа). Увеличаването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон.

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

Разпределение

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

Метаболизъм и елиминиране

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

Алискирен/хидрохлоротиазид

След перорален прием на Rasilez НСТ таблетки, времето за достигане на средна пикова плазмена концентрация е в рамките на 1 час за алискирен и 2,5 часа за хидрохлоротиазид.

Скоростта и степента на абсорбцията на Rasilez НСТ са еквивалентни на бионаличността на алискирен и хидрохлоротиазид, приложени самостоятелно. Наблюдаваните при Rasilez НСТ ефекти от приема на храна са подобни на тези при самостоятелно прилагане.

Особености при пациенти

Rasilez НСТ е ефективен като еднократно дневно антихипертензивно лечение при възрастни пациенти независимо от пола, възрастта, индекса на телесна маса и етническата принадлежност.

Фармакокинетиката на алискирен не се повлиява значимо при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Следователно при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не се налага корекция на началната доза Rasilez НСТ. Липсват данни за употребата на Rasilez НСТ при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Rasilez НСТ е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4). При наличие на бъбречно увреждане средните пикови плазмени нива и AUC на хидрохлоротиазид са повишени, а скоростта на екскреция в урината е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава трикратно повишение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациентите с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно повишение на AUC. Rasilez НСТ е противопоказан при пациенти с анурия или тежко бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и едновременното приложение на Rasilez НСТ с АРБ или АСЕ инхибитори при пациенти с бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) е противопоказно (вж. точка 4.3).

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

Не се налага корекция на дозата на Rasilez НСТ при пациентите в старческа възраст. Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

Липсват фармакокинетични данни при педиатричната популация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологичните проучвания за безопасност с алискирен не показват нежелани ефекти върху функциите на централната нервна система, дихателната или сърдечно-съдовата система. Находките при проучвания за токсичност при многократно прилагане при животни потвърждават известния потенциал за локално дразнене или очакваните фармакологични ефекти на алискирен. Не е установен карциногенен потенциал за алискирен в хода на 2-годишно проучване при плъхове и 6-месечно проучване при трансгенни мишки. Регистрираните случаи на един аденом на колона и един аденокарцином на цекума при плъхове в дози от 1 500 mg/kg/дневно не са статистически значими. Алискирен няма никакъв мутагенен потенциал, ембрио-фетална токсичност или тератогенност. Фертилитетът, пренаталното развитие и постнаталното развитие не са засегнати при плъхове.

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

Находките, наблюдавани в 2- и 13-седмични проучвания за токсичност не се различават от наблюдаваните преди това при алискирен и хидрохлоротиазид, прилагани като монотерапия. Няма нови или неочаквани находки във връзка с употребата при хора. По време на 13-седмичното проучване за токсичност при плъхове се наблюдава повишена клетъчна вакуолизация в зона гломерулоза в кората на надбъбречните жлези. Находката се наблюдава при животните, лекувани с хидрохлоротиазид, но не и при тези, получаващи самостоятелно алискирен или плацебо. Няма данни, че находката е по-силно изразена при комбинацията алискирен/хидрохлоротиазид, тъй като тежестта на поява при всички животни е минимална.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза
Кросповидон
Лактоза монохидрат
Пшенично нишесте
Повидон
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Талк

Покритие:

Талк
Хипромелоза
Макрогол
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

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

6.5 Данни за опаковката

РА/Alu/PVC – Alu блистери:

Опаковки, съдържащи 7, 14, 28, 30, 50 или 56 таблетки

Групови опаковки, съдържащи 90, 98 или 280 таблетки

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) – Alu блистери:

Опаковки, съдържащи 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 или 98 таблетки

Опаковки (перфорирани еднодозови блистери), съдържащи 56 x 1 таблетки

Групови опаковки, съдържащи 280 таблетки

Групови опаковки (перфорирани еднодозови блистери), съдържащи 98 x 1 таблетки

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/041-060

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

16.01.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 300 mg/25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (aliskiren) (като хемифумарат) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 50 mg лактоза монохидрат и 49 mg пшенично нишесте.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светложълта, двойноизпъкнала, овална филмирана таблетка с отпечатано “CVV” от едната страна и “NVR” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Rasilez НСТ е показан при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при самостоятелно прилагане на алискирен или хидрохлоротиазид.

Rasilez НСТ е показан като заместителна терапия при пациенти, при които е постигнат адекватен контрол на артериалното налягане с алискирен и хидрохлоротиазид, прилагани едновременно в доза същата, както във фиксираната комбинация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчваната доза Rasilez НСТ е една таблетка дневно. Rasilez НСТ трябва да се приема веднъж дневно с лека храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Rasilez НСТ не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

Антихипертензивният ефект се проявява предимно в рамките на 1 седмица, а максималният ефект обикновено се наблюдава в рамките на 4 седмици.

Дозировка при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с алискирен и хидрохлоротиазид

Препоръчва се, преди преминаване към лечение с фиксираната комбинация, да се проведе индивидуално титриране на дозите на всеки от двата компонента. Когато е подходящо от клинична гледна точка, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към лечение с фиксираната комбинация.

Rasilez НСТ 300 mg /25 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от самостоятелното прилагане на алискирен 300 mg или хидрохлоротиазид 25 mg или от Rasilez НСТ 300 mg/12,5 mg или Rasilez НСТ 150 mg/25 mg.

Ако 2-4 седмици след започване на терапията не се постигне контрол на артериалното налягане, дозата може да се титрира до максимална доза Rasilez НСТ 300 mg/25 mg дневно. Дозирането трябва да бъде индивидуализирано и да се коригира в зависимост от клиничното повлияване на пациента.

Дозировка за заместителна терапия

За удобство пациентите, получаващи алискирен и хидрохлоротиазид като отделни таблетки могат да преминат на лечение с таблетки Rasilez НСТ с фиксирана комбинация, съдържаща същите дози на отделните компоненти.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Rasilez НСТ е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Препоръчителната начална доза на алискирен при пациенти в старческа възраст е 150 mg. При повечето пациенти в старческа възраст не се наблюдава клинично значимо допълнително понижение на артериалното налягане при увеличаване на дозата до 300 mg.

Педиатрични пациенти

Не се препоръчва употребата на Rasilez НСТ при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1), или към сулфонамидни производни
- Анамнеза за ангиоедем при прием на алискирен
- Вроден или идиопатичен ангиоедем
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6)
- Анурия
- Тежко бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min/1,73 m²)
- Рефрактерна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия
- Тежко чернодробно увреждане
- Едновременната употреба на алискирен с циклоспорин и итраконазол, два много мощни инхибитори на Р-гликопротеин (Р-gp), или други мощни инхибитори на Р-gp (напр. хинидин) е противопоказана (вж. точка 4.5)
- Едновременното приложение на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Има съобщение за случаи на хипотония, синкоп, инсулт, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), при чувствителни индивиди, особено при комбиниране на лекарствени продукти, които повлияват тази система (вж. точка 5.1). Затова, двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система чрез комбиниране на алискирен с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор) или ангиотензин II рецепторен блокатор (АРБ) не се препоръчва.

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

Сърдечна недостатъчност

Алискирен трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със сериозна застойна сърдечна недостатъчност (функционален клас III-IV според New York Heart Association (NYHA)). Rasilez НСТ трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност поради ограничените данни за клинична ефикасност и безопасност.

Ангиедем

Както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, при пациентите, лекувани с алискирен се съобщава за случаи на ангиедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика).

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

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

При развитие на ангиедем е необходимо незабавно преустановяване на приема на Rasilez НСТ, провеждане на подходяща терапия и проследяване до пълно и трайно отзвучаване на възникналите признаци и симптоми. При засягане на езика, глотиса и ларинкса трябва да се приложи адреналин. В допълнение, необходимо е да се вземат мерки за поддържане на свободни дихателни пътища.

Пациенти с натриев- и/или обемен дефицит

При пациенти с натриев и/или обемен дефицит, приемащи високи дози диуретици е възможно да възникне симптоматична хипотония след започване на лечението с Rasilez НСТ. Rasilez НСТ трябва да се прилага само след коригиране на предшестващ натриев и/или обемен дефицит.

Нарушение на електролитния баланс

Лечението с Rasilez НСТ трябва да се започне само след коригиране на хипокалиемията и съпътстващата хипомагниезия. Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипокалиемия или да обострят предшестваща хипокалиемия. Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, чието състояние е свързано със повишена загуба на калий, като например сол губещи нефропатии или преренално (кардиогенно) увреждане на бъбречната функция. Ако по време на терапия с хидрохлоротиазид се развие хипокалиемия, приемът на Rasilez НСТ трябва да се преустанови до стабилно възстановяване на баланса на калия. Въпреки че при употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, едновременната терапия с алискирен може да намали предизвиканата от диуретиците хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациенти с чернодробна цироза, пациенти със засилена диуреза, пациенти с неадекватен перорален прием на електролити и пациенти, които получават едновременно лечение с кортикостероиди или адренкортикотропен хормон (АСТН) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Обратно, по време на постмаркетинговия опит с алискирен е наблюдавано повишаване на серумния калий, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително нивата на серумните електролити. Едновременното приложение на алискирен с АСЕ инхибитори или АРБ е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.3, 4.5 и 4.8).

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

Няма данни, че Rasilez НСТ би могъл да намали или предотврати диуретик-индуцираната хипонатриемия. Дефицитът на хлор в повечето случаи е лек и обикновено не се нуждае от лечение.

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

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

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Тиазидните диуретици могат да ускорят азотемията при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Когато Rasilez HCT се прилага при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумните електролити, включително на калия, креатинина и пикочната киселина. Rasilez HCT е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане или анурия (вж. точка 4.3).

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Липсва опит с приложението на Rasilez HCT при пациенти, при които наскоро е направена бъбречна трансплантация.

Както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен в присъствието на предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност фактори, като например хиповолемия (напр. поради кръвозагуба, тежка или продължителна диария, продължително повръщане и др.), сърдечно заболяване, чернодробно заболяване, захарен диабет или бъбречно заболяване.

Едновременното приложение на алискирен с ACE инхибитори или АРБ е противопоказно при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). По време на пост-маркетинговия опит се съобщава за случаи на остра бъбречна недостатъчност, обратима при преустановяване на лечението, при рискови пациенти, получаващи алискирен. При поява на някакви признаци на бъбречна недостатъчност, приемът на алискирен трябва незабавно да се преустанови.

Чернодробно увреждане

Тиазидните диуретици трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като минимални промени в баланса на течностите и електролитите могат да доведат до развитие на чернодробна кома. Не е необходима корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Липсват данни относно приложението на Rasilez HCT при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради хидрохлортиазидната компонента Rasilez HCT е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2).

Няма клиничен опит с Rasilez HCT при пациенти с чернодробно увреждане.

Умерени инхибитори на P-gr

Едновременното прилагане на алискирен 300 mg с кетоконазол 200 mg или верапамил 240 mg повишава AUC на алискирен, съответно със 76% или 97%. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен едновременно с умерени инхибитори на P-gr като кетоконазол или верапамил (вж. точка 4.5).

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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

Стеноза на бъбречна артерия и реноваскуларна хипертония

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

Системен лупус еритематодес

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

Метаболитни и ендокринни ефекти

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

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

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

Фоточувствителност

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

Остра закритоъгълна глаукома

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

Общи

В случай на тежка и персистираща диария лечението с Rasilez НСТ трябва да се преустанови.

Както при всички антихипертензивни средства, прекаленото понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечносъдово заболяване, може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

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

Помощни вещества

Rasilez НСТ съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларп лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Rasilez НСТ съдържа пшенично нишесте. То е подходящо за хора с цъолиакия. Пациенти с алергия към пшеница (различна от цъолиакия) не трябва да вземат този продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Информация за взаимодействията на Rasilez НСТ

Лекарствени продукти, повлияващи нивото на серумния калий: Калий-губещият ефект на хидрохлоротиазид се отслабва от калий-съхраняващия ефект на алискирен. Ефектът на хидрохлоротиазид върху серумния калий се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти, свързани със загубата на калий и хипокалиемия (напр. други калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, адренкортикотропен хормон (АСТН), амфотерицин, карбенолоксон, пеницилин G, производни на салициловата киселина). Обратното, едновременното приложение с други лекарства, повлияващи РААС, НСПВС или средства, повишаващи нивата на серумния калий (напр. калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий. Препоръчва се повишено внимание, ако едновременното приложение със средства, повлияващи нивата на серумния калий се счита за необходимо. Комбинирането на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарствени продукти, които се влияят от смущения в нивата на серумния калий:

Препоръчва се периодично мониториране на нивата на серумния калий при прилагане на Rasilez НСТ едновременно с лекарствени продукти, които се влияят от смущения в нивата на серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди, антиаритмици).

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

При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст) прилагането на алискирен и хидрохлоротиазид едновременно с НСПВС може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително е възможно възникване на остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Поради тази причина при комбиниране на Rasilez НСТ с НСПВС е необходимо повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст.

Други антихипертензивни средства: Антихипертензивният ефект на Rasilez НСТ може да бъде повишен при едновременно прилагане с други антихипертензивни агенти.

Допълнителна информация за взаимодействия на алискирен

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

Веществата, които са изпитвани в клиничните фармакокинетични проучвания на алискирен включват аценокумарол, атенолол, цефексид, фенофибрат, пиоглитазон, алопуринол изосорбит-5мононитрат, дигоксин, метформин, амлодипин, аторвастатин, циметидин и хидрохлоротиазид. Не са установени клинично значими взаимодействия. Следователно не е необходимо коригиране на дозата на алискирен и на едновременно прилаганите лекарствени продукти.

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

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

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

Р-gp субстрати или слаби инхибитори: Не са наблюдавани значими взаимодействия с атенолол, дигоксин, амлодипин или циметидин. При прилагане с аторвастатин (80 mg), AUC и C_{max} на алискирен (300 mg) в стационарно състояние се увеличават с 50%.

Инхибитори на транспортиращи органични аниони полипептиди (OATP): Предклиничните проучвания показват, че алискирен може да бъде субстрат на транспортиращи органични аниони полипептиди. Поради тази причина съществува потенциална възможност за реакции на взаимодействие между инхибитори на OATP и алискирен, при съвместно приложение (вж. „Взаимодействие със сок от грейпфрут”).

Сок от грейпфрут: Прилагането на сок от грейпфрут с алискирен води до понижаване на AUC и $C_{\max}$ на алискирен. Едновременното прилагане с алискирен 150 mg води до 61% понижение на AUC на алискирен, а едновременното прилагане с алискирен 300 mg води до 38% понижение на AUC на алискирен. Това понижение вероятно се дължи на инхибиране от сока от грейпфрут на усвояването на алискирен, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид, в гастроинтестиналния тракт. Следователно, поради опасността от неуспех в лечението, Rasilez HCT не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

Фуросемид: При едновременното прилагане на алискирен с фуросемид, AUC и $C_{\max}$ на фуросемид се понижават съответно с 28% и 49%. Поради тази причина се препоръчва проследяване на ефекта при започване и при коригиране на терапията с фуросемид, за да се избегне възможна нерационална употреба в клинични условия на обемно натоварване.

Варфарин: Ефектите на алискирен върху фармакокинетиката на варфарин не са оценявани.

Взаимодействия с храни: Храните с високо съдържание на мазнини значително понижават абсорбцията на алискирен.

Допълнителна информация за взаимодействия на хидрохлоротиазид

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

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

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

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

Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин): Хидрохлоротиазид може да намали отговора към пресорни амини като норадреналин. Клиничната значимост на този ефект е неопределена и не е достатъчна за прекратяване на тяхната употреба.

Дигоксин или други дигиталисови гликозиди: Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да се изявят като нежелани реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.

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

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

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

Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра: Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да покачи нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробенецид и сулфинпиразон. Едновременното прилагане на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на алискирен при бременни жени. Алискирен не е тератогенен при плъхове и зайци (вж. точка 5.3). Други вещества, които директно въздействат на РААС са свързани със сериозни фетални малформации и неонатална смърт, когато се употребяват по време на втория и третия триместър. Има ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

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

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

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

Не са провеждани специфични клинични проучвания с комбинацията, поради тази причина Rasilez НСТ не трябва да се използва по време на първия триместър от бременността или при жени, които планират да забременеят и е противопоказан по време на втория и третия триместър (вж. точка 4.3). При планиране на бременност е необходимо преминаването към подходящо алтернативно лечение. Ако по време на лечението се установи бременност, приемът на Rasilez НСТ трябва да се прекрати незабавно.

Кърмене

Не е известно дали алискирен се екскретира в кърмата. Алискирен се секретира в млякото на лактиращи плъхове.

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Малко вероятно е Rasilez НСТ да повлиява способността за шофиране и работа с машини. Все пак при шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че по време на приема на антихипертензивни лекарствени продукти понякога може да се появят замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Комбинация алискирен/хидрохлоротиазид

Безопасността на Rasilez НСТ е изследвана в 9 клинични изпитвания с над 3 900 пациенти, включващи над 700 пациенти, лекувани за период над 6 месеца и над 190 пациенти, лекувани за период над 1 година. Честотата на нежеланите лекарствени реакции не показва връзка с пол, възраст, индекс на телесна маса, раса или етническа принадлежност. Лечението с Rasilez НСТ, при дози до 300 mg/25 mg води до обща честота на нежеланите лекарствени реакции подобна на тази при плацебо. Нежеланите реакции като цяло са леки и преходни по характер и само в редки случаи налагат преустановяване на лечението. Най-честата нежелана лекарствена реакция, наблюдавана при Rasilez НСТ е диария. Нежеланите лекарствени реакции съобщени по-рано при някои от съставките на Rasilez НСТ (алискирен и хидрохлоротиазид) и изброени в съответния параграф на съответния компонент, могат да възникнат и при Rasilez НСТ.

Честотата на изброените по-долу нежелани лекарствени реакции се определя чрез използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Стомашно-чревни нарушения

Чести:	Диария
--------	--------

Диария: Диарията е дозо-зависима нежелана лекарствена реакция на алискирен. При контролирани клинични изпитвания честотата на диарията при пациентите, лекувани с Rasilez НСТ е 1,3% в сравнение с 1,4% за алискирен или 1,9% за пациентите, лекувани с хидрохлоротиазид.

Серумен калий: В голямо плацебо контролирано клинично изпитване противоположните ефекти на алискирен (150 mg или 300 mg) и хидрохлоротиазид (12,5 mg или 25 mg) върху серумния калий приблизително се балансират взаимно при много от пациентите. При други пациенти доминира единият или другият ефект. При рисковите пациенти е необходимо периодически, на определени интервали, да се изследват нивата на серумния калий, за установяване на поява на възможен електролитен дисбаланс (вж. точки 4.4 и 4.5).

Допълнителна информация за всяка от отделните съставки

Други нежелани реакции, съобщени за всяка от отделните съставки, могат да се проявят при Rasilez НСТ, дори и да не са наблюдавани в хода на клиничните проучвания.

Алискирен

Лечението с алискирен, при дози до 300 mg води до обща честота на нежеланите реакции подобна на тази при плацебо. Нежеланите реакции като цяло са леки и преходни по характер и само в редки случаи налагат преустановяване на лечението. Най-честата нежелана лекарствена реакция е диария.

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

Нарушения на нервната система	
Чести:	Замаяност
Съдови нарушения	
Нечести:	Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Диария
Нарушения на имунната система	
Редки	Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести:	Обрив, тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително токсична епидермална некролиза (ТЕН) и реакции на устната лигавица
Редки:	Ангиедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести:	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести:	Остра бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести:	Периферни отоци
Изследвания	
Чести:	Хиперкалиемия
Редки:	Намаляване на хемоглобина, намаляване на хематокрита
Редки:	Повишаване на серумния креатинин

По време на лечението с алискирен са наблюдавани поява на ангиоедем и реакции на свръхчувствителност. В хода на контролирани клинични проучвания, ангиоедем и реакции на свръхчувствителност възникват рядко при терапия с алискирен с честота, сравнима с тази при лечение с плацебо или със сравнителните лекарствени продукти.

По време на постмаркетинговия опит също има съобщения за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика). При част от пациентите съществува анамнеза за развитие на ангиоедем или на симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем, дължащи се в част от случаите на употребата на други лекарства, способни да предизвикат появата на ангиоедем, включително инхибитори на РААС (АСЕ инхибитори или АРБ).

По време на постмаркетинговия опит също има съобщения за случаи на реакции на свръхчувствителност.

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

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

Хемоглобин и хематокрит: Наблюдавано е леко понижаване на стойностите на хемоглобина и хематокрита (средно понижаване от приблизително 0,05 mmol/l и съответно 0,16 обемни процента). Нито един пациент не прекратява лечението поради анемия. Този ефект се наблюдава и при други средства действащи на системата ренин-ангиотензин, като ACE инхибитори и АРБ.

Серумен калий: Наблюдавано е повишаване на нивото на серумния калий при алискирен, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или НСПВС. В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително серумните електролити. Едновременното приложение на алискирен с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

По време на постмаркетинговия опит има съобщения за случаи на бъбречна дисфункция и остра бъбречна недостатъчност при рискови пациенти (вж. точка 4.4). Съобщава се също така за случаи на поява на периферни отоци, повишаване на серумния креатинин, тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително токсична епидермална некролиза (ТЕН) и реакции на устната лигавица.

Хидрохлоротиазид

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

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки:	Тромбоцитопения, понякога с пурпура
Много редки:	Агранулоцитоза, потискане на костния мозък, хемолитична анемия, левкопения
С неизвестна честота:	Апластична анемия
Нарушения на имунната система	
Много редки:	Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Хипокалиемия
Чести:	Хиперурикемия, хипомагниемия, хипонатриемия
Редки:	Хиперкалциемия, хипергликемия, влошаване на диабета
Много редки:	Хипохлоремична алкалоза
Психични нарушения	
Редки:	Депресия, нарушения на съня
Нарушения на нервната система	
Редки:	Замаяност, главоболие, парестезии
Нарушения на очите	
Редки:	Зрително увреждане
С неизвестна честота:	Остра затвортогълна глаукома
Сърдечни нарушения	
Редки:	Сърдечни аритмии
Съдови нарушения	
Чести:	Ортостатична хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки:	Респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Понижен апетит, леко гадене и повръщане
Редки:	Стомашен дискомфорт, запек, диария
Много редки:	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Редки:	Интрахепатална холестаза, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести:	Уртикария и други видове обрив
Редки:	Реакции на фоточувствителност
Много редки:	Реакции, наподобяващи кожен лупус еритематодес, реактивиране на кожен лупус еритематодес, некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза
С неизвестна честота:	Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота:	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота:	Бъбречна дисфункция, остра бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести:	Импотентност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
С неизвестна честота:	Астения, пирексия
Изследвания	
Много чести:	Повишаване на холестерола и триглицеридите
Редки:	Глюкозурия

4.9 Предозиране

Няма информация по отношение на лечението при предозиране с Rasilez НСТ. Най-вероятната проява на предозиране би била хипотония, свързана с антихипертензивния ефект на алискирен.

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитор на ренина (алискирен) в комбинация с диуретик (хидрохлоротиазид), АТС код: C09XA52

Rasilez НСТ комбинира две антихипертензивни вещества за контрол на артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: алискирен, принадлежащ към класа на директните ренинови инхибитори и хидрохлоротиазид, принадлежащ към класа на тиазидните диуретици. Комбинацията от двете вещества, чрез допълващ се механизъм на действие, осигурява адитивен антихипертензивен ефект, понижавайки артериалното налягане в по-голяма степен, отколкото при самостоятелно прилагане отделните съставки.

Алискирен

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

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

При пациенти с хипертония, прилагането на алискирен веднъж дневно в дози от 150 mg и 300 mg води до дозозависимо понижаване, както на систолното, така и на диастолното артериално налягане, което се запазва през целия 24-часов дозов интервал (запазвайки благоприятния си ефект в ранните сутрешни часове) със средно съотношение на пиковата към най-ниската плазмена концентрация при диастолно повлияване до 98% за дозата от 300 mg. 85 до 90% от максималния ефект на понижаване на артериалното налягане се наблюдава след 2 седмици. Ефектът на понижаване на артериалното налягане се запазва по време на продължително лечение (12 месеца) и не зависи от възрастта, пола, индекса на телесна маса и етническата принадлежност.

Съществуват проучвания за комбинирано лечение с алискирен прибавен към диуретика хидрохлоротиазид, калциевия антагонист амлодипин и бета-блокera атенолол. Тези комбинации са ефикасни и добре толерирани.

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

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

При пациенти, лекувани при контролирани клинични проучвания няма доказателства за хипотония при прилагане на първата доза, както и за ефект върху честотата на пулса. При спиране на лечението, артериалното налягане се възвръща постепенно до изходните стойности за период от няколко седмици, като няма доказателства за ребаунд ефект при артериалното налягане и ПРА.

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

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

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

В това проучване, алискирен 300 mg е сравнен с плацебо, при добавяне към стандартната терапия, включваща или инхибитор на ангиотензин конвертирация ензим или ангиотензин рецепторен блокер. Проучването е прекратено преждевременно, тъй като при участниците не са наблюдавани ползи от прилагането на алискирен. Предварителните резултати показват коефициент на риск за първична крайна точка от 1,09, в полза на плацебо (95% Доверителен интервал: 0,97, 1,22, 2-странен $p=0,17$). Освен това, е наблюдавана повишена честота на сериозни нежелани събития при алискирен, спрямо плацебо, на бъбречни усложнения (4,7% спрямо 3,3%), на хиперкалиемия (36,9% спрямо 27,1%), на хипотония (18,4% спрямо 14,6%) и на инсулт (2,7% спрямо 2,0%). Повишената честота на не-фатални случаи на инсулт е по-силно изразено при пациентите с бъбречна недостатъчност.

Хидрохлоротиазид

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

Алискирен/хидрохлоротиазид

Над 3 900 пациенти с хипертония получават Rasilez НСТ еднократно дневно в клинични проучвания.

При пациенти с хипертония приложението на Rasilez НСТ веднъж дневно води до дозозависимо понижаване, както на систолното, така и на диастолното артериално налягане, което се запазва през целия 24-часов интервал на прилагане. Антихипертензивният ефект е най-силно проявен през първата седмица като максималният ефект обикновено се наблюдава в рамките на 4 седмици. Ефектът на понижаване на артериалното налягане се запазва по време на дългосрочно лечение и не зависи от възрастта, пола, индекса на телесна маса и етническата принадлежност. Антихипертензивният ефект на еднократна доза от комбинацията е с продължителност 24 часа. След прекратяване на лечението с алискирен (алискирен със или без добавка от хидрохлоротиазид), връщането на артериалното налягане към изходното е постепенно (3-4 седмици) без данни за ребаунд ефект.

Rasilez НСТ е изследван в плацебо контролирано проучване при 2 762 пациенти с хипертония с диастолно артериално налягане ≥ 95 mmHg и < 110 mmHg (средно изходно артериално налягане 153,6/99,2 mmHg). В това проучване Rasilez НСТ в дози от 150 mg/12,5 mg до 300 mg/25 mg води до дозозависимо понижаване на артериалното налягане (сistolно/диастолно) съответно от 17,6/11,9 mmHg до 21,2/14,3 mmHg в сравнение с 7,5/6,9 mmHg при плацебо. Най-голямото понижаване на артериалното налягане с тази комбинация от дози също така е значимо по-голямо, отколкото при съответните дози на алискирен и хидрохлоротиазид, когато са използвани поотделно. Комбинацията от алискирен и хидрохлоротиазид неутрализира реактивното покачване на ПРА предизвикано от хидрохлоротиазид.

Приложен при пациенти с подчертано повишено артериално налягане (сistolно артериално налягане ≥ 160 mmHg и/или диастолно артериално налягане ≥ 100 mmHg), Rasilez НСТ в дози от 150 mg/12,5 mg до 300 mg/25 mg, приложен без титриране от монотерапия, демонстрира значимо по-голяма степен на контрол на систолното/диастолното артериално налягане ($< 140/90$ mmHg) в сравнение с съответните монотерапии. При тази популация, Rasilez НСТ 150 mg/12,5 mg до 300 mg/25 mg води до дозозависимо понижаване на систолното/диастолното артериално налягане от 20,6/12,4 mmHg до 24,8/14,5 mmHg, което значимо превъзхожда съответните монотерапии. Безопасността на комбинираното лечение е сходна на тази при съответните монотерапии, независимо от тежестта на хипертонията или наличието, или отсъствието на допълнителен сърдечно-съдов риск. Хипотонията и свързаните нежелани реакции са нечести при комбинираното лечение и не са повишени по честота при пациенти в старческа възраст.

В проучване при 880 рандомизирани пациенти, които не се повлияват адекватно от лечение с алискирен 300 mg, комбинацията алискирен/хидрохлоротиазид 300 mg/25 mg води до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с 15,8/11,0 mmHg, което е значимо по-голямо от това при монотерапия с алискирен 300 mg. В проучване при 722 рандомизирани пациенти, които не се повлияват адекватно от лечение с хидрохлоротиазид 25 mg, комбинацията алискирен/хидрохлоротиазид 300 mg/25 mg води до понижаване на систолното/диастолното артериално налягане от 16,78/10,7 mmHg, което е значимо-по голямо от това при монотерапия с хидрохлоротиазид 25 mg.

В друго клинично проучване, ефикасността и безопасността на Rasilez НСТ са оценени и при 489 пациенти със затлъстяване и хипертония, които не се повлияват от лечение с хидрохлоротиазид 25 mg (изходни систолно/диастолно артериално налягане 149,4/96,8 mmHg). В тази трудна за лечение популация, Rasilez НСТ води до понижаване на артериалното налягане (сistolно/диастолно) с 15,8/11,9 mmHg в сравнение с 15,4/11,3 mmHg при ирбесартан/хидрохлоротиазид, 13,6/10,3 mmHg при амлодипин/хидрохлоротиазид и 8,6/7,9 mmHg при монотерапия с хидрохлоротиазид, при сходна безопасност с тази на монотерапията с хидрохлоротиазид.

В проучване при 183 рандомизирани пациенти с тежка хипертония (средно диастолно артериално налягане в седнало положение ≥ 105 и < 120 mmHg) е доказано, че терапевтичният режим с алискирен с възможност за добавяне на хидрохлоротиазид 25 mg е безопасен и ефикасен при понижаване на артериалното налягане.

5.2 Фармакокинетични свойства

Алискирен

Абсорбция

След абсорбция при перорално приложение, пиковата плазмена концентрация на алискирен се достига след 1-3 часа. Абсолютната бионаличност на алискирен е приблизително 2-3%. Храни с високо съдържание на мазнини понижават $C_{\max}$ с до 85% и AUC с до 70%. Стационарна плазмена концентрация се достига в рамките на 5-7 дни след приложение веднъж дневно и стационарното ниво е приблизително 2 пъти по-високо отколкото при началната доза.

Разпределение

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

Метаболизъм и елиминиране

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

Линейност

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

Хидрохлоротиазид

Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза ($T_{\max}$ около 2 часа). Увеличаването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон.

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

Разпределение

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

Метаболизъм и елиминиране

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

Алискирен/хидрохлоротиазид

След перорален прием на Rasilez НСТ таблетки, времето за достигане на средна пикова плазмена концентрация е в рамките на 1 час за алискирен и 2,5 часа за хидрохлоротиазид.

Скоростта и степента на абсорбцията на Rasilez НСТ са еквивалентни на бионаличността на алискирен и хидрохлоротиазид, приложени самостоятелно. Наблюдаваните при Rasilez НСТ ефекти от приема на храна са подобни на тези при самостоятелно прилагане.

Особености при пациенти

Rasilez НСТ е ефективен като еднократно дневно антихипертензивно лечение при възрастни пациенти независимо от пола, възрастта, индекса на телесна маса и етническата принадлежност.

Фармакокинетиката на алискирен не се повлиява значимо при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Следователно при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не се налага корекция на началната доза Rasilez НСТ. Липсват данни за употребата на Rasilez НСТ при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Rasilez НСТ е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4). При наличие на бъбречно увреждане средните пикови плазмени нива и AUC на хидрохлоротиазид са повишени, а скоростта на екскреция в урината е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава трикратно повишение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациентите с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно повишение на AUC. Rasilez НСТ е противопоказан при пациенти с анурия или тежко бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и едновременното приложение на Rasilez НСТ с АРБ или АСЕ инхибитори при пациенти с бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) е противопоказно (вж. точка 4.3).

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

Не се налага корекция на дозата на Rasilez НСТ при пациентите в старческа възраст. Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

Липсват фармакокинетични данни при педиатричната популация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологичните проучвания за безопасност с алискирен не показват нежелани ефекти върху функциите на централната нервна система, дихателната или сърдечно-съдовата система. Находките при проучвания за токсичност при многократно прилагане при животни потвърждават известния потенциал за локално дразнене или очакваните фармакологични ефекти на алискирен. Не е установен карциногенен потенциал за алискирен в хода на 2-годишно проучване при плъхове и 6-месечно проучване при трансгенни мишки. Регистрираните случаи на един аденом на колона и един аденокарцином на цекума при плъхове в дози от 1 500 mg/kg/дневно не са статистически значими. Алискирен няма никакъв мутагенен потенциал, ембрио-фетална токсичност или тератогенност. Фертилитетът, пренаталното развитие и постнаталното развитие не са засегнати при плъхове.

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

Находките, наблюдавани в 2- и 13-седмични проучвания за токсичност не се различават от наблюдаваните преди това при алискирен и хидрохлоротиазид, прилагани като монотерапия. Няма нови или неочаквани находки във връзка с употребата при хора. По време на 13-седмичното проучване за токсичност при плъхове се наблюдава повишена клетъчна вакуолизация в зона гломерулоза в кората на надбъбречните жлези. Находката се наблюдава при животните, лекувани с хидрохлоротиазид, но не и при тези, получаващи самостоятелно алискирен или плацебо. Няма данни, че находката е по-силно изразена при комбинацията алискирен/хидрохлоротиазид, тъй като тежестта на поява при всички животни е минимална.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза
Кросповидон
Лактоза монохидрат
Пшенично нишесте
Повидон
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Талк

Покритие:

Талк
Хипромелоза
Макрогол
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Сроқ на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

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

6.5 Данни за опаковката

РА/Alu/PVC – Alu блистери:

Опаковки, съдържащи 7, 14, 28, 30, 50 или 56 таблетки

Групови опаковки, съдържащи 90, 98 или 280 таблетки

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) – Alu блистери:

Опаковки, съдържащи 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 или 98 таблетки

Опаковки (перфорирани еднодозови блистери), съдържащи 56 x 1 таблетки

Групови опаковки, съдържащи 280 таблетки

Групови опаковки (перфорирани еднодозови блистери), съдържащи 98 x 1 таблетки

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/061-080

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

16.01.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
IT-80058 Torre Annunziata/NA
Италия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да изпълнява дейностите, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувани с Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP).

Съгласно указанията на CHMP относно системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска;
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска);
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

- **УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

- **ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

В определения срок ПРУ ще изпълни следните мерки:

Описание	Срок
ПРУ трябва да представи финалните резултати и доклада от проучването ALTITUDE, за активната фаза на лечение, когато са налични.	31 Юли 2012
ПРУ трябва да представи актуализиран план за управление на риска (ПУР), който адекватно да описва всички въпроси, свързани с безопасността, дейностите по лекарствената безопасност и мерките, предназначени за установяване, определяне, предотвратяване или минимизиране на рисковете.	До един месец след решението на Комисията

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА PVC/PCTFE БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/010	7 филмирани таблетки
EU/1/08/491/011	14 филмирани таблетки
EU/1/08/491/012	28 филмирани таблетки
EU/1/08/491/013	30 филмирани таблетки
EU/1/08/491/014	50 филмирани таблетки
EU/1/08/491/015	56 филмирани таблетки
EU/1/08/491/016	56 филмирани таблетки (56x1; перфорирани еднодозови блистери)
EU/1/08/491/017	90 филмирани таблетки
EU/1/08/491/018	98 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА PA/ALU/PVC БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/001	7 филмирани таблетки
EU/1/08/491/002	14 филмирани таблетки
EU/1/08/491/003	28 филмирани таблетки
EU/1/08/491/004	30 филмирани таблетки
EU/1/08/491/005	50 филмирани таблетки
EU/1/08/491/006	56 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ (PVC/PCTFE OR PA/ALU/PVC)

БЛИСТЕР (КАЛЕНДАРЕН) (PVC/PCTFE OR PA/ALU/PVC)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник

Вторник

Сряда

Четвъртък

Петък

Събота

Неделя

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)
СЪДЪРЖАЩА PVC/PCTFE БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
Част от групова опаковка състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.
49 филмирани таблетки
Част от групова опаковка състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/020

280 филмирани таблетки (20x14)

EU/1/08/491/019

98 филмирани таблетки (2x49; перфорирани еднородови блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)
СЪДЪРЖАЩА PA/ALU/PVC БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
Част от груповая опаковка състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.
30 филмирани таблетки
Част от груповая опаковка състояща се от 3 опаковки, всяка съдържаща 30 таблетки.
49 филмирани таблетки
Част от груповая опаковка състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/009	280 филмирани таблетки (20x14)
EU/1/08/491/007	90 филмирани таблетки (3x30)
EU/1/08/491/008	98 филмирани таблетки (2x49)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez НСТ 150 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX),
СЪДЪРЖАЩА PVC/PCTFE БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

98 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.
280 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/019

98 филмирани таблетки (2x49; перфорирани еднодозови блистери)

EU/1/08/491/020

280 филмирани таблетки (20x14)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX),
СЪДЪРЖАЩА PA/ALU/PVC БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

98 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.
280 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.
90 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 3 опаковки, всяка съдържаща 30 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/008	98 филмирани таблетки (2x49)
EU/1/08/491/009	280 филмирани таблетки (20x14)
EU/1/08/491/007	90 филмирани таблетки (3x30)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez НСТ 150 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА PVC/PCTFE БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 150 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/030	7 филмирани таблетки
EU/1/08/491/031	14 филмирани таблетки
EU/1/08/491/032	28 филмирани таблетки
EU/1/08/491/033	30 филмирани таблетки
EU/1/08/491/034	50 филмирани таблетки
EU/1/08/491/035	56 филмирани таблетки
EU/1/08/491/036	56 филмирани таблетки (56x1; перфорирани еднодозови блистери)
EU/1/08/491/037	90 филмирани таблетки
EU/1/08/491/038	98 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА PA/ALU/PVC БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 150 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/021	7 филмирани таблетки
EU/1/08/491/022	14 филмирани таблетки
EU/1/08/491/023	28 филмирани таблетки
EU/1/08/491/024	30 филмирани таблетки
EU/1/08/491/025	50 филмирани таблетки
EU/1/08/491/026	56 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ (PVC/PCTFE OR PA/ALU/PVC)

БЛИСТЕР (КАЛЕНДАРЕН) (PVC/PCTFE OR PA/ALU/PVC)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 150 mg/25 mg филмирани таблетки

Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник

Вторник

Сряда

Четвъртък

Петък

Събота

Неделя

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)
СЪДЪРЖАЩА PVC/PSTFE БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 150 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
Част от групова опаковка състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.
49 филмирани таблетки
Част от групова опаковка състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/040

280 филмирани таблетки (20x14)

EU/1/08/491/039

98 филмирани таблетки (2x49; перфорирани едnodозови блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)
СЪДЪРЖАЩА PA/ALU/PVC БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 150 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
Част от груповая опаковка състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.
30 филмирани таблетки
Част от груповая опаковка състояща се от 3 опаковки, всяка съдържаща 30 таблетки.
49 филмирани таблетки
Част от груповая опаковка състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/029	280 филмирани таблетки (20x14)
EU/1/08/491/027	90 филмирани таблетки (3x30)
EU/1/08/491/028	98 филмирани таблетки (2x49)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez НСТ 150 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX),
СЪДЪРЖАЩА PVC/PCTFE БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 150 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

98 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.
280 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/039

98 филмирани таблетки (2x49; перфорирани еднодозови блистери)

EU/1/08/491/040

280 филмирани таблетки (20x14)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX),
СЪДЪРЖАЩА PA/ALU/PVC БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 150 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

98 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.
280 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.
90 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 3 опаковки, всяка съдържаща 30 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/028	98 филмирани таблетки (2x49)
EU/1/08/491/029	280 филмирани таблетки (20x14)
EU/1/08/491/027	90 филмирани таблетки (3x30)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez НСТ 150 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА PVC/PCTFE БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/050	7 филмирани таблетки
EU/1/08/491/051	14 филмирани таблетки
EU/1/08/491/052	28 филмирани таблетки
EU/1/08/491/053	30 филмирани таблетки
EU/1/08/491/054	50 филмирани таблетки
EU/1/08/491/055	56 филмирани таблетки
EU/1/08/491/056	56 филмирани таблетки (56x1; перфорирани еднодозови блистери)
EU/1/08/491/057	90 филмирани таблетки
EU/1/08/491/058	98 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА PA/ALU/PVC БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/041	7 филмирани таблетки
EU/1/08/491/042	14 филмирани таблетки
EU/1/08/491/043	28 филмирани таблетки
EU/1/08/491/044	30 филмирани таблетки
EU/1/08/491/045	50 филмирани таблетки
EU/1/08/491/046	56 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ (PVC/PCTFE OR PA/ALU/PVC)

БЛИСТЕР (КАЛЕНДАРЕН) (PVC/PCTFE OR PA/ALU/PVC)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник

Вторник

Сряда

Четвъртък

Петък

Събота

Неделя

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)
СЪДЪРЖАЩА PVC/PSTFE БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
Част от групова опаковка състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.
49 филмирани таблетки
Част от групова опаковка състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/060

280 филмирани таблетки (20x14)

EU/1/08/491/059

98 филмирани таблетки (2x49; перфорирани еднородови блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)
СЪДЪРЖАЩА PA/ALU/PVC БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
Част от груповата опаковка състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.
30 филмирани таблетки
Част от груповата опаковка състояща се от 3 опаковки, всяка съдържаща 30 таблетки.
49 филмирани таблетки
Част от груповата опаковка състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/049	280 филмирани таблетки (20x14)
EU/1/08/491/047	90 филмирани таблетки (3x30)
EU/1/08/491/048	98 филмирани таблетки (2x49)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez НСТ 300 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX),
СЪДЪРЖАЩА PVC/PCTFE БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

98 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.
280 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/059

98 филмирани таблетки (2x49; перфорирани едnodозови блистери)

EU/1/08/491/060

280 филмирани таблетки (20x14)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez НСТ 300 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX),
СЪДЪРЖАЩА PA/ALU/PVC БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

98 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.
280 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.
90 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 3 опаковки, всяка съдържаща 30 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/048

98 филмирани таблетки (2x49)

EU/1/08/491/049

280 филмирани таблетки (20x14)

EU/1/08/491/047

90 филмирани таблетки (3x30)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez НСТ 300 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА PVC/PCTFE БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 300 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/070	7 филмирани таблетки
EU/1/08/491/071	14 филмирани таблетки
EU/1/08/491/072	28 филмирани таблетки
EU/1/08/491/073	30 филмирани таблетки
EU/1/08/491/074	50 филмирани таблетки
EU/1/08/491/075	56 филмирани таблетки
EU/1/08/491/076	56 филмирани таблетки (56x1; перфорирани еднодозови блистери)
EU/1/08/491/077	90 филмирани таблетки
EU/1/08/491/078	98 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА PA/ALU/PVC БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 300 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/061	7 филмирани таблетки
EU/1/08/491/062	14 филмирани таблетки
EU/1/08/491/063	28 филмирани таблетки
EU/1/08/491/064	30 филмирани таблетки
EU/1/08/491/065	50 филмирани таблетки
EU/1/08/491/066	56 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ (PVC/PCTFE OR PA/ALU/PVC)

БЛИСТЕР (КАЛЕНДАРЕН) (PVC/PCTFE OR PA/ALU/PVC)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 300 mg/25 mg филмирани таблетки

Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник

Вторник

Сряда

Четвъртък

Петък

Събота

Неделя

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)
СЪДЪРЖАЩА PVC/PSTFE БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 300 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
Част от груповая опаковка състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.
49 филмирани таблетки
Част от груповая опаковка състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/080

280 филмирани таблетки (20x14)

EU/1/08/491/079

98 филмирани таблетки (2x49; перфорирани еднодозови блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)
СЪДЪРЖАЩА PA/ALU/PVC БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 300 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
Част от груповая опаковка състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.
30 филмирани таблетки
Част от груповая опаковка състояща се от 3 опаковки, всяка съдържаща 30 таблетки.
49 филмирани таблетки
Част от груповая опаковка състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/069	280 филмирани таблетки (20x14)
EU/1/08/491/067	90 филмирани таблетки (3x30)
EU/1/08/491/068	98 филмирани таблетки (2x49)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez НСТ 300 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX),
СЪДЪРЖАЩА PVC/PCTFE БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 300 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

98 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.
280 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/079

98 филмирани таблетки (2x49; перфорирани еднодозови блистери)

EU/1/08/491/080

280 филмирани таблетки (20x14)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX),
СЪДЪРЖАЩА PA/ALU/PVC БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rasilez НСТ 300 mg/25 mg филмирани таблетки
Алискирен/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и пшенично нишесте.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

98 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.
280 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.
90 филмирани таблетки
Групова опаковка състояща се от 3 опаковки, всяка съдържаща 30 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/491/068

98 филмирани таблетки (2x49)

EU/1/08/491/069

280 филмирани таблетки (20x14)

EU/1/08/491/067

90 филмирани таблетки (3x30)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rasilez НСТ 300 mg/25 mg

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Rasilez HCT 150 mg/25 mg филмирани таблетки

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Rasilez HCT 300 mg/25 mg филмирани таблетки

Алискирен/хидрохлоротиазид (Aliskiren/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Rasilez HCT и за какво се използва
2. Преди да приемете Rasilez HCT
3. Как да приемате Rasilez HCT
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rasilez HCT
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА RASILEZ HCT И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Rasilez HCT таблетки съдържат две активни вещества наречени алискирен и хидрохлоротиазид. И двете вещества спомагат за контрола на високото кръвно налягане (хипертония).

Алискирен е вещество, което принадлежи към нов клас лекарства наречени инхибитори на ренина. Те намаляват количеството на произвеждания от организма ангиотензин II. Ангиотензин II води до свиване на кръвоносните съдове, което повишава кръвното налягане. Намаляването на количеството на ангиотензин II позволява на кръвоносните съдове да се отпуснат, което понижава кръвното налягане.

Хидрохлоротиазид принадлежи към група лекарства наречени тиазидни диуретици. Хидрохлоротиазид увеличава обема на отделената урина, което също понижава кръвното налягане.

Високото кръвно налягане увеличава натоварването на сърцето и артериите. Ако това продължава за дълъг период от време, може да увреди кръвоносните съдове в мозъка, сърцето и бъбреците и може да доведе до удар, сърдечна недостатъчност, инфаркт или бъбречна недостатъчност. Понижаването на кръвното налягане до нормалните стойности, намалява риска от настъпване на тези заболявания.

Rasilez HCT се използва за лечение на високо кръвно налягане.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕТЕ RASILEZ НСТ

Не приемайте Rasilez НСТ

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към алискирен или хидрохлоротиазид, към сулфонамидни производни (лекарствени средства, които се използват за лечение на гръдни инфекции или инфекции на пикочните пътища) или към някоя от останалите съставки на Rasilez НСТ. Ако мислите, че може да сте алергични не приемайте Rasilez НСТ и поискайте съвет от Вашия лекар;
- ако сте получавали някоя от следните форми на ангиоедем (затруднено дишане или преглъщане или подуване на лицето, дланите и ходилата, очите, устните и/или езика):
 - ангиоедем при прием на алискирен;
 - наследствен ангиоедем;
 - ангиоедем без известна причина;
- ако сте бременна след 3-ия месец. (По-добре да избягвате употребата на Rasilez НСТ и в ранна бременност – вижте раздел “Бременност”);
- ако сте бременна между третия и деветия месец;
- ако имате сериозни чернодробни или сериозни бъбречни проблеми;
- ако не можете да отделяте урина (анурия);
- ако имате твърде ниски нива на калий или натрий в кръвта, въпреки лечението;
- ако имате твърде високи нива на калций в кръвта, въпреки лечението;
- ако имате подагра (крисали пикочна киселина в ставите);
- ако приемате циклоспорин (лекарство, което се използва при трансплантация за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган или при някои други заболявания, например ревматоиден артрит или atopичен дерматит), итраконазол (лекарство, което се използва за лечение на гъбични инфекции) или хинидин (лекарство, което се използва за регулиране на сърдечния ритъм).
- ако имате захарен диабет или нарушена бъбречна функция или се лекувате с някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.или
- “ангиотензин 2 рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.

Ако някое от посочените състояния се отнася за Вас не приемайте Rasilez НСТ и информирайте Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата на Rasilez НСТ

- ако имате нарушена бъбречна функция, Вашият лекар ще обмисли внимателно, дали Rasilez НСТ е подходящ за Вас и може да поиска да Ви наблюдава внимателно;
- ако сте бъбречно трансплантирани;
- ако имате проблеми с черния дроб;
- ако имате проблеми със сърцето;
- ако получавате ангиоедем (затруднено дишане или преглъщане или подуване на лицето, дланите и ходилата, очите, устните и/или езика). Ако това се случи, спрете приема на Rasilez НСТ и се свържете с Вашия лекар;
- ако имате диабет (високи нива на захар в кръвта);
- ако имате високи нива на холестерол или триглицериди в кръвта;

- ако имате заболяване, наречено лупус еритематодес (наречено също “лупус” или “СЛЕ”);
- ако имате алергия или астма;
- ако взимате някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
 - или
 - “ангиотензин 2 рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
- ако сте на диета с ограничаване на солта;
- ако имате признаци и симптоми като необичайна жажда, сухота в устата, обща слабост, сънливост, мускулни болки или крампи, гадене, повръщане или необичайно сърцебиене, които могат да означават прекомерен ефект на хидрохлоротиазид (съдържащ се в Rasilez НСТ);
- ако имате кожни реакции, като обрив след излагане на слънце;
- ако имате отслабване на зрението или болка в окото. Това може да са симптоми на повишено налягане в окото и може да се случи в рамките на часове до седмици след започване на приема на Rasilez НСТ. Това може да доведе до трайно зрително увреждане, ако не се лекува.

Ако някое от изброените състояния се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте (или мислите, че може да сте) бременна. Rasilez НСТ не се препоръчва по време на ранна бременност и не трябва да се приема ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се употребява през този период (вижте раздел “Бременност”).

Не се препоръчва употребата на Rasilez НСТ при деца и юноши на възраст до 18 години.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Особено важно е да информирате вашия лекар, ако приемате някое от изброените лекарства:

- литий (лекарство използвано за лечение на някои видове депресия);
- лекарства и вещества, които повишават нивото на калий в кръвта. Те включват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин;
- лекарства, които могат да намалят количеството на калия в кръвта, като диуретици (отводняващи таблетки), кортикостероиди, лаксативи, карбенолоксон, амфотерицин или пеницилин G;
- лекарства, които могат да индуцират “*torsades de pointes*” (неправилен сърдечен ритъм), като антиаритмици (лекарства, които се използват за лечение на сърдечни проблеми) и някои антипсихотици;
- лекарства, които могат да намалят количеството на натрий в кръвта, като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични лекарства (карбамазепин);
- болкоуспокояващи като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни циклооксигеназа 2 инхибитори (Cox-2 инхибитори);
- лекарства за понижаване на кръвното налягане, включително метилдопа;
- лекарства за повишаване на кръвното налягане, като норадреналин или адреналин;
- дигоксин или други дигиталисови гликозиди (лекарства, използвани за лечение на сърдечни проблеми);
- витамин D и калциеви соли;
- лекарства за лечение на диабет (перорални средства като метформин или инсулин);
- лекарства, които могат да повишат нивото на кръвната захар като бета блокери и диазоксид;

- лекарства за лечение на подагра, като алопуринол;
- антихолинергични средства (лекарства, които се използват за лечение на редица заболявания като стомашно-чревни спазми, спазъм на пикочния мехур, астма, морска болест, мускулни спазми, болест на Паркинсон и като част от лекарствата при анестезия);
- амантадин (лекарство, което се използва за лечение на болестта на Паркинсон, а също и за лечение на и предпазване от определени болести, причинени от вируси);
- холестирамин, холестипол или други смоли (вещества, използвани предимно за лечение на повишени нива на липидите в кръвта);
- цитостатици (използват се за лечение на рак), като метотрексат или циклофосфамид;
- мускулни релаксанти (лекарства за отпускане на мускулите, които се използват по време на операции);
- алкохол, сънотворни и анестетици (лекарства, които позволяват пациентите да бъдат подложени на хирургични операции и други манипулации);
- йодни контрастни вещества (средства, които се използват при образни изследвания);
- лекарства за лечение на артрит.

Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки, ако приемате едно от следните лекарства:

- фуросемид, лекарство принадлежащо към група, известна като диуретици или обезводняващи таблетки, което се използва за увеличаване количеството на отделяната урина;
- някои лекарства за лечение на инфекции като кетоконазол;
- верапамил, лекарство, което се използва за понижаване на кръвното налягане, за регулиране на сърдечния ритъм или за лечение на стенокардия.

Прием на Rasilez HCT с храни и напитки

Трябва да приемате Rasilez HCT с лека храна веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време. Не трябва да приемате Rasilez HCT едновременно със сок от грейпфрут.

Бременност

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна или е възможно да забременеете. По правило Вашият лекар ще Ви посъветва да спрете приема на Rasilez HCT преди да забременеете или в момента, в който разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да вземете друго лекарство вместо Rasilez HCT. Rasilez HCT не се препоръчва по време на бременност и не трябва да се приема ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозна вреда на Вашето бебе, ако се използва след третия месец от бременността.

Кърмене

Информирайте Вашия лекар ако кърмите или възнамерявате да кърмите. Лечението с Rasilez HCT не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако имате желание да кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Подобно на много други лекарства за лечение на високо кръвно налягане, това лекарство може да Ви накара да се почувствате замаяни. Ако получите този симптом не шофирайте и не работете с инструменти или машини.

Важна информация относно някои от съставките на Rasilez HCT

Rasilez HCT съдържа лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете този продукт.

Rasilez HCT съдържа пшенично нишесте. То е подходящо за хора с цъолиакия. Пациенти с алергия към пшеница (различна от цъолиакия) не трябва да приемат този продукт.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ RASILEZ НСТ

Винаги приемайте Rasilez НСТ точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната доза на Rasilez НСТ е една таблетка дневно. Погълчайте таблетката цяла с малко вода. Трябва да приемате Rasilez НСТ с лека храна веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Не трябва да приемате Rasilez НСТ със сок от грейпфрут. По време на лечението е възможно да коригира дозата Ви в зависимост от повлияването на кръвното Ви налягане.

Rasilez НСТ може да Ви е предписан, защото предходното Ви лечение не води до достатъчно понижаване на кръвното Ви налягане. В такъв случай, Вашият лекар ще Ви каже как да преминете от това лечение към Rasilez НСТ.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rasilez НСТ

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Rasilez НСТ, незабавно се свържете с лекар. Може да се нуждаете от медицински грижи.

Ако сте пропуснали да приемете Rasilez НСТ

Ако сте пропуснали да приемете една доза от лекарството, вземете я веднага щом се сетите и след това приемете следващата доза в обичайното за това време. Ако, обаче, е почти време за Вашата следваща доза, просто трябва да приемете следващата таблетка в обичайното време. **Не вземайте** двойна доза (две таблетки наведнъж), за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Не спирайте приема на това лекарство, дори, ако се чувствате добре (освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите).

Хората, които имат високо кръвно налягане често не забелязват никакви белези на проблема. Много от тях може да се чувстват съвсем нормално. Много е важно да приемате това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, за да получите най-добри резултати и да намалите риска от нежелани реакции. Спазвайте определените посещения при лекаря дори да се чувствате добре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Rasilez НСТ може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт. Може да се наложи да спрете приема на Rasilez НСТ.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени в хода на клиничните проучвания при пациенти, лекувани с Rasilez НСТ са:

Чести (засягат по-малко от 1 на 10 пациенти):

- Диария.

Както при всяка комбинация на две активни съставки, не може да се изключи появата на нежелани лекарствени реакции, свързани с всяка една от съставките поотделно.

Алискирен:

Чести (засягат по-малко от 1 на 10 пациенти):

- Диария
- Ставна болка (артралгия)
- Високо ниво на калий в кръвта
- Замаяност

Нечести (засягат по-малко от 1 на 100 пациенти):

- Кожен обрив (може също така да е признак на алергични реакции или на ангиоедем – вижте „Редки” нежелани реакции по-долу)
- Бъбречни проблеми, включително остра бъбречна недостатъчност (силно намаляване на количеството на отделената урина)
- Оток на дланите, глезените или стъпалата (периферни отоци)
- Тежки кожни реакции (токсична епидермална некролиза и/или реакции на устната лигевница – зачервяване на кожата, мехури по устните, очите или устата, лющене на кожата, висока температура)
- Ниско кръвно налягане

Редки (засягат по-малко от 1 на 1 000 пациенти):

- Алергични реакции (реакции на свръхчувствителност) и ангиоедем (чиито симптоми могат да включват затруднено дишане или преглъщане, обрив, сърбеж, уртикария или оток на лицето, дланите и стъпалата, очите, устните и/или езика, замаяност)
- Повишаване на нивото на креатинина в кръвта

Хидрохлоротиазид:

Много чести (засягат повече от 1 на 10 пациенти):

- Ниски нива на калий в кръвта
- Повишаване на липидите в кръвта

Чести (засягат по-малко от 1 на 10 пациенти):

- Високи нива на пикочна киселина в кръвта
- Ниски нива на магнезий в кръвта
- Ниски нива на натрий в кръвта
- Замаяност, прилошаване при изправяне
- Намален апетит
- Гадене и повръщане
- Сърбящ обрив и други видове обрив
- Неспособност за постигане или поддържане на ерекция

Редки (засягат по-малко от 1 на 1 000 пациенти):

- Ниски нива на тромбоцитите (понякога с кръвене или получаване на синини по кожата)
- Високи нива на калций в кръвта
- Високи нива на кръвна захар
- Влошаване на диабета
- Лошо настроение (депресия)
- Нарушения на съня
- Замаяност

- Главоболие
- Изтръпване или скованост
- Зрителни нарушения
- Неправилен сърдечен ритъм
- Стомашен дискомфорт
- Запек
- Диария
- Чернодробни нарушения, които могат да се проявят едновременно с пожълтяване на кожата и очите
- Повишена чувствителност на кожата при излагане на слънце
- Глюкоза в урината

Много редки (засягат по-малко от 1 на 10 000 пациенти):

- Висока температура, възпалено гърло или афти в устата, по-чести инфекции (липса или много ниски нива на белите кръвни клетки)
- Бледа кожа, умора, задух, потъмняване на урината (хемолитична анемия)
- Обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане, замаяност (реакции на свръхчувствителност)
- Обърканост, умора, потрепване на мускулите и спазми, ускорено дишане (хипохлоремична алкалоза)
- Затруднено дишане с висока температура, кашлица, свирене на гърдите, задух (респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток)
- Силна болка в горната част на стомаха (панкреатит)
- Лицев обрив, болка в ставите, мускулни нарушения, висока температура (лупус еритематодес)
- Възпаление на кръвоносните съдове със симптоми като обрив, виолетово-червени петна, висока температура (васкулит)
- Тежки кожни заболявания, причиняващи обрив, зачервяване, образуване на мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, повишена температура (токсична епидермална некролиза)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Слабост
- Получаване на синини и тежки инфекции (апластична анемия)
- Намаляване на зрението или болка в очите поради повишено налягане (възможни симптоми на остра закритоъгълна глаукома)
- Сериозно кожно заболяване, което предизвиква обрив, зачервяване на кожата, получаване на мехури по устните, белене на кожата, висока температура (еритема мултиформе)
- Мускулни спазми
- Силно намаляване на количеството на отделената урина (възможни признаци на бъбречни нарушения или бъбречна недостатъчност), слабост (астения)
- Висока температура

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ RASILEZ НСТ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Rasilez НСТ след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

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

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Rasilez НСТ

- Всяка филмирана таблетка Rasilez НСТ 150 mg/12,5 mg съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид. Другите съставки са: микрокристална целулоза, кросповидон, лактоза монохидрат, пшенично нишесте, повидон, магнезиев стеарат, колоиден безводен силициев диоксид, талк, хипромелоза, макрогол, титанов диоксид (E171).
- Всяка филмирана таблетка Rasilez НСТ 150 mg/25 mg съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат) и 25 mg хидрохлоротиазид. Другите съставки са: микрокристална целулоза, кросповидон, лактоза монохидрат, пшенично нишесте, повидон, магнезиев стеарат, колоиден безводен силициев диоксид, талк, хипромелоза, макрогол, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172).
- Всяка филмирана таблетка Rasilez НСТ 300 mg/12,5 mg съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид. Другите съставки са: микрокристална целулоза, кросповидон, лактоза монохидрат, пшенично нишесте, повидон, магнезиев стеарат, колоиден безводен силициев диоксид, талк, хипромелоза, макрогол, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172).
- Всяка филмирана таблетка Rasilez НСТ 300 mg/25 mg съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат) и 25 mg хидрохлоротиазид. Другите съставки са: микрокристална целулоза, кросповидон, лактоза монохидрат, пшенично нишесте, повидон, магнезиев стеарат, колоиден безводен силициев диоксид, талк, хипромелоза, макрогол, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Rasilez НСТ и какво съдържа опаковката

Rasilez НСТ 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки са бели, овални филмирани таблетки с отпечатано “LCI” от едната страна и “NVR” от другата.

Rasilez НСТ 150 mg/25 mg филмирани таблетки са бледожълти, овални филмирани таблетки с отпечатано “CLL” от едната страна и “NVR” от другата.

Rasilez НСТ 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки са виолетовобели, овални филмирани таблетки с отпечатано “CVI” от едната страна и “NVR” от другата.

Rasilez НСТ 300 mg/25 mg филмирани таблетки са светложълти, овални филмирани таблетки с отпечатано “CVV” от едната страна и “NVR” от другата.

Rasilez НСТ се предлага в опаковки, съдържащи 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 или 98 таблетки. Опаковките, съдържащи 90 (3x30), 98 (2x49) или 280 (20x14) таблетки са групови опаковки.

Не всички видове опаковки и концентрации могат да се предлагат във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

Производител

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно одобрение на листовката

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