

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Nafialovělá konvexní oválná tableta se zkosenými hranami s vyraženým "YIY" na jedné a "NVR" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rasitrio je indikován k léčbě esenciální hypertenze jako substituční léčba u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je dostatečně upraven po podání kombinace aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu podané současně a ve stejné dávce jako v kombinaci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Rasitrio je jedna tableta denně.

Pacienti užívající aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid ve formě tablet jednotlivých přípravků podávaných ve stejnou denní dobu mohou být převedeni na fixní kombinaci přípravku Rasitrio obsahující stejnou dávku jednotlivých komponent.

Fixní kombinace smí být podána teprve po vytitrování dávky jednotlivých komponent podávaných samostatně a dosažení stálého účinku. Dávkování by mělo být individualizováno a upraveno podle klinické odpovědi pacienta.

Zvláštní populace

Starší pacienti ve věku 65 let a více

Existují důkazy o zvýšeném riziku nežádoucích účinků spojených s hypotenzí u pacientů ve věku 65 let a starších léčených přípravkem Rasitrio. Proto je potřeba zvláštní opatrnosti při podávání přípravku Rasitrio pacientům ve věku 65 let a více.

Doporučená počáteční dávka aliskirenu u této skupiny pacientů je 150 mg. U většiny starších pacientů nevede zvýšení dávky na 300 mg k dalšímu klinicky významnému snížení krevního tlaku.

Starší pacienti ve věku 75 let a více

Velmi omezené údaje o užívání přípravku Rasitrio jsou k dispozici u pacientů ve věku 75 let a starších (viz bod 5.2). Užívání přípravku Rasitrio u pacientů ve věku 75 let a starších by mělo být omezeno na pacienty, u kterých je kontrola krevního tlaku stanovena na volnou kombinaci aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu podávaných současně bez průvodního bezpečnostního rizika, zejména hypotenze. Doporučena je mimořádná opatrnost, zahrnující častější monitorování krevního tlaku (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (zjištěná hodnota glomerulární filtrace (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m², respektive 59-30 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.4 a 5.2). Kvůli obsahu hydrochlorothiazidu je přípravek Rasitrio kontraindikován u pacientů s anurií a u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Současné podání přípravku Rasitrio s blokátory receptorů angiotenzinu II (ARB) nebo s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce jater nebo s progresivním onemocněním jater je při podávání přípravku Rasitrio nutná obezřetnost. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkovací schéma pro amlodipin (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rasitrio u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se polykají celé a zapijí se trochou vody. Přípravek Rasitrio se má užívat jednou denně s malým množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Grapefruitová šťáva by neměla být podávána současně s přípravkem Rasitrio (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, na jiné dihydropyridinové deriváty, nebo na jiné látky odvozené od sulfonamidů.
- Anamnéza angioedému v souvislosti s aliskirenem.
- Hereditární nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Anurie.
- Závažná porucha funkce ledvin (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatrémie, hyperkalcémie, symptomatická hyperurikémie a refrakterní hypokalémie.
- Závažná porucha funkce jater.
- Souběžné užívání aliskirenu s cyklosporinem a itraconazolem, dvěma silnými inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), a jinými účinnými inhibitory P-gp (např. chinidin), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).
- Těžká hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Překážka ve výtokové části levé srdeční komory (např. aortální stenóza vysokého stupně).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

V případě silného a přetrvávajícího průjmu musí být léčba přípravkem Rasitrio ukončena (viz bod 4.8).

Při podávání kterýchkoli antihypertenziv může výrazné snížení tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo ischemickou chorobou srdeční vést k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě.

Symptomatická hypotenze se objevovala s vyšší četností u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených přípravkem Rasitrio než u pacientů léčených dvojkombinací aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorothiazid nebo amlodipin/hydrochlorothiazid.

Hypersenzitivní reakce na hydrochlorothiazid se může u pacientů vyskytnout, ale její výskyt je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi nebo astmatem.

Systémový lupus erythematoses

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erythematoses.

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

U citlivých jedinců byly pozorovány hypotenze, synkopa, mozková mrtvice, hyperkalémie a změny funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), zejména v kombinaci s léčivými přípravky, které působí na tento systém (viz bod 5.1). Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron kombinací aliskirenu s inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorem receptoru pro angiotenzin II (ARB) se proto nedoporučuje. Pokud je současné podávání považováno za absolutně nezbytné, je nutné pečlivé monitorování krevního tlaku, renálních funkcí a hladiny elektrolytů.

Užití aliskirenu v kombinaci s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3).

Geriatrickí pacienti ve věku 65 let a více

Při podávání přípravku Rasitrio pacientům ve věku 65 let a starších je nutná zvýšená opatrnost. Symptomatická hypotenze se objevovala s vyšší četností u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených přípravkem Rasitrio než u pacientů léčených dvojkombinací aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorothiazid nebo amlodipin/hydrochlorothiazid. Pacienti ve věku 65 let a více jsou náchylnější k hypotenzii vyskytující se jako nežádoucí účinek při léčbě přípravkem Rasitrio (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Geriatrickí pacienti ve věku 75 let a více

O užívání přípravku Rasitrio u pacientů ve věku 75 let a starších jsou k dispozici velmi omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti. Doporučena je mimořádná opatrnost, zahrnující častější monitorování krevního tlaku (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Srdeční selhání

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu mají být pacientům s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, neboť mohou zvyšovat riziko vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.

Údaje o kardiovaskulární mortalitě a morbiditě při podávání přípravku Rasitrio pacientům se srdečním selháním nejsou k dispozici (viz bod 5.1).

Aliskiren je nutné užívat s obezřetností u pacientů se srdečním selháním léčených furosemidem nebo torasemidem (viz bod 4.5).

Riziko symptomatické hypotenze

Po zahájení léčby přípravkem Rasitrio by se mohla objevit symptomatická hypotenze v následujících případech:

- Pacienti se značnou objemovou deplecí nebo pacienti s deplecí solí (t.j. ti, kteří užívají vysoké dávky diuretik) nebo
- Kombinované užívání aliskirenu u jiných látek působících na RAAS.

Objemová deplece a deplece solí by měla být upravena před podáním přípravku Rasitrio nebo by léčba měla být zahájena pod přísným lékařským dohledem.

Nerovnováha elektrolytů

Léčba přípravkem Rasitrio se má zahájit pouze po úpravě hypokalémie a hypomagnesémie. Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hypokalémie nebo zhoršit již existující hypokalémii. U pacientů se zvýšenou ztrátou draslíku, například s nefropatiemi se ztrátami solí a prerenálním (kardiogenním) poškozením ledvin, by měla být podávána thiazidová diuretika s opatrností. Pokud se během léčby hydrochlorothiazidem vyvine hypokalémie, má být podávání přípravku Rasitrio přerušeno až do dosažení stabilní korekce hladiny draslíku.

Při užívání thiazidových diuretik se může objevit hypokalemie. Riziko hypokalemie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů a pacientů se souběžnou léčbou kortikosteroidy nebo adrenokortikotropním hormonem (ACTH) (viz body 4.5 a 4.8).

Naopak, po uvedení na trh bylo u aliskirenu pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru, která se může dále zvýšit po současném podání jiných přípravků působících na RAAS nebo po podání nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID). Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Užití aliskirenu v kombinaci s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3, 4.5 a 4.8).

Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hyponatrémie a hypochlorémické alkalózy nebo zhoršit již existující hyponatrémii. Byla pozorována hyponatrémie doprovázená neurologickými příznaky (nevolnost, progresivní dezorientace, apatie). Léčba hydrochlorothiazidem má být zahájena pouze po úpravě již existující hyponatrémie. V případě závažné nebo rychlé hyponatrémie, vyvíjející se během léčby přípravkem Rasitrio, by měla být léčba přerušena, dokud nedojde k normalizaci natrémie.

U všech pacientů léčených thiazidovými diuretiky má být pravidelně monitorována hladina elektrolytů, zejména draslíku, sodíku a hořčíku.

Thiazidy snižují vylučování vápníku močí a mohou způsobit intermitentní a lehké zvýšení vápníku v séru, při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů s hyperkalcémií a má být užíván pouze po korekci jakékoliv předcházející hyperkalcémie. Podávání přípravku Rasitrio má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcémie. Hladiny vápníku v séru je třeba během léčby thiazidy pravidelně monitorovat. Výrazná hyperkalcémie může svědčit o skrytém hyperparathyreoidismu. Před provedením testů na funkci příštítných tělísek musí být podávání thiazidů ukončeno.

Nebylo prokázáno, že by přípravek Rasitrio snižoval nebo předcházel hyponatrémii vyvolané diuretiky. Deficit chloridu je zpravidla mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Porucha funkce ledvin a jejich transplantace

Thiazidová diuretika mohou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vyvolat azotémii. Při léčbě přípravkem Rasitrio je u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučeno pravidelné monitorování sérových elektrolytů včetně draslíku, kreatininu a kyseliny močové. Nejsou zkušenosti s podáváním hypertenzním pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ nebo $1,70$ mg/dl u žen a ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ or $2,00$ mg/dl u mužů a/nebo zjištěná glomerulární filtrace (GFR) < 30 ml/min/1,73 m^2), dialýzou v anamnéze, nefrotickým syndromem nebo renovaskulární hypertenzí. Přípravek Rasitrio je kontraindikován u hypertenzních pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) nebo anurií (viz body 4.2 a 4.3). Úprava dávky není nutná u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin.

Opatrnosti je zapotřebí, stejně tak jako u jiných léčebných přípravků ovlivňujících RAAS, pokud je přípravek Rasitrio podáván v situacích, které mohou vést k poruše ledvin, jako je hypovolemie (např. v důsledku ztráty krve, prudkého nebo dlouhotrvajícího průjmu, dlouhodobého zvracení atd.), onemocnění srdce, jater, diabetes mellitus nebo onemocnění ledvin. Užití aliskirenu v kombinaci s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2). V postmarketingovém sledování bylo zaznamenáno akutní selhání ledvin u rizikových pacientů, léčených aliskirenem, které bylo reverzibilní po ukončení léčby. V případě, že se objeví jakékoli příznaky selhání ledvin, léčba aliskirenem musí být okamžitě ukončena.

U pacientů, kteří v nedávné době podstoupili transplantaci ledvin, nejsou s podáváním přípravku Rasitrio zkušenosti, proto je u těchto pacientů nutná opatrnost.

Porucha funkce jater

Přípravek Rasitrio je kontraindikován u hypertenzních pacientů s závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2). Opatrnosti je zapotřebí při podávání přípravku Rasitrio pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater nebo progresivním onemocněním jater (viz body 4.2 a 5.2).

Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a ACE jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší, dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u jiných vasodilatátorů je při užití amlodipinu u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií indikována zvláštní opatrnost.

Metabolické a endokrinní účinky

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu a triacylglycerolů a kyseliny močové. U pacientů s diabetem může být během léčby přípravkem Rasitrio nutná úprava dávkování insulinu nebo perorálních antidiabetik. Užití přípravku Rasitrio v kombinaci s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus (viz bod 4.3).

S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Rasitrio kontraindikován u symptomatické hyperurikémie (viz bod 4.3). Hydrochlorothiazid může zvýšit sérové hladiny kyseliny močové v důsledku snížené clearance kyseliny močové a může způsobit nebo zhoršit hyperurikémii stejně jako vyvolat dnu u vnímavých pacientů.

Thiazidy snižují vylučování vápníku močí a mohou způsobit intermitentní a lehké zvýšení vápníku v séru, při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů s hyperkalcémií a má být užíván pouze po korekci jakékoliv předcházející hyperkalcémie. Podávání přípravku Rasitrio má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcémie. Hladiny vápníku v séru je třeba během léčby thiazidy pravidelně monitorovat. Výrazná hyperkalcémie může svědčit o skrytém hyperparathyreoidismu. Před provedením testů na funkci příštítných tělísek musí být podávání thiazidů ukončeno.

Stenóza renální arterie

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií týkající se podávání přípravku Rasitrio pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u soliterní ledviny. Nicméně, stejně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém, existuje zvýšené riziko renální insuficience včetně akutního selhání ledvin, jestliže jsou pacienti se stenózou renální arterie léčeni aliskirenem. Proto je nutno u těchto pacientů postupovat s opatrností. Jestliže dojde k selhání ledvin, léčba musí být ukončena.

Anafylaktické reakce a angioedém

Během post-marketingového sledování byly při léčbě aliskirenem pozorovány anafylaktické reakce (viz bod 4.8). U pacientů léčených aliskirenem byl zaznamenán angioedém nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka), stejně tak jako u jiných léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém.

Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných léčivých přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory angiotenzinového receptoru) (viz bod 4.8).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB (viz bod 4.8).

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů predisponovaných k hypersenzitivitě.

U pacientů s angioedémem v anamnéze může být při léčbě aliskirenem zvýšené riziko výskytu angioedému (viz body 4.3 a 4.8). Při předepisování aliskirenu pacientům s angioedémem v anamnéze je nutná obezřetnost a tyto pacienty je nutné během léčby pečlivě sledovat (viz bod 4.8), zejména na začátku léčby.

Jestliže se vyskytnou anafylaktické reakce nebo angioedém, musí být léčba přípravkem Rasitrio okamžitě ukončena a musí být zajištěna vhodná léčba a monitorování stavu do úplného a trvalého vymizení příznaků tohoto onemocnění. Pacienti musí být informováni o nutnosti hlásit lékaři jakékoli známky nasvědčující alergickým reakcím, zejména obtížné dýchání nebo polykání, otok tváří, končetin, očí, rtů nebo jazyka. Jestliže je angioedém doprovázen otokem jazyka, hlasivek nebo hrtanu, musí být podán adrenalin. Dále je nutné provést opatření k udržení průchodnosti dýchacích cest.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby přípravkem Rasitrio objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Akutní glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, sulfonamid, je spojován s charakteristickou reakcí vedoucí k akutní přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Mezi příznaky patří akutní nástup snížené ostrosti zraku nebo bolest očí nastupující obvykle během několika hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčbou je co nejrychlejší zastavení léčby hydrochlorothiazidem. Pokud nitrooční tlak zůstává neupraven, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikovými faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou být dřívější alergie na sulfonamidy nebo penicilin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Informace o interakcích přípravku Rasitrio

Populační farmakokinetická analýza u pacientů s hypertenzí neodhalila žádné klinicky významné změny expozice v rovnovážném stavu (AUC) a C_{max} aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu v porovnání s odpovídajícími dvojkombinacemi.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu sérového draslíku: Draslík-depleční účinek hydrochlorothiazidu je zmírněn draslík-šetřícím účinkem aliskirenu. Avšak tento očekávaný účinek hydrochlorothiazidu na draslík v séru by mohl být potencován jinými léčivými přípravky doprovázenými ztrátou draslíku a hypokalémií (např. jiná kaliummuretická diuretika, kortikosteroidy, laxativa, adrenokortikotropní hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, G penicilin, deriváty kyseliny salicylové). Naopak, současné podávání jiných látek ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků zvyšujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, heparin) může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současné podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

Léčivé přípravky ovlivněné poruchou koncentrace draslíku v séru: Pokud je přípravek Rasitrio podáván souběžně s léčivými přípravky, které jsou ovlivněny koncentrací draslíku v séru (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se periodické monitorování hladiny draslíku v séru.

Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitorů), acetylsalicylová kyselina, neselektivní NSAID: Stejně jako jiné léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinek aliskirenu. NSAID mohou také oslabit účinek diuretik a antihypertenzní aktivitu hydrochlorothiazidu.

U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti) může aliskiren a hydrochlorothiazid podávaný současně s NSAID vyvolat další zhoršení ledvinných funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je při užívání přípravku Rasitrio s NSAID vyžadována opatrnost, zejména u starších pacientů.

Informace o interakcích aliskirenu

Kontraindikované (viz bod 4.3)

- *Dvojitá blokáda RAAS*

Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u ostatních pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

- *Silné inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)*

Ve studii interakce s jednorázovými dávkami u zdravých osob se ukázalo, že cyklosporin (200 a 600 mg) zvyšuje při dávce aliskirenu 75 mg hladinu aliskirenu C_{max} přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Zvyšování hladiny může narůstat se zvyšujícími se dávkami aliskirenu. U zdravých dobrovolníků itraconazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5krát a C_{max} 5,8krát. Z toho důvodu je současné užívání aliskirenu a silných inhibitorů P-gp kontraindikováno (viz bod 4.3).

Nedoporučené (viz bod 4.2)

- *Grapefruitová šťáva*

Podání grapefruitové šťávy společně s aliskirenem mělo za následek pokles AUC a C_{max} aliskirenu. Při současném podání s aliskirenem 150 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 61 % a při současném podání s aliskirenem 300 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 38 %. Toto snížení je pravděpodobně způsobeno tím, že grapefruitová šťáva inhibuje polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu z gastrointestinálního traktu. Proto by kvůli riziku možného terapeutického selhání neměla být grapefruitová šťáva podávána současně s přípravkem Rasitrio.

Nutná obezřetnost při současném podání

- *Interakce P-gp*

V předklinických studiích byl MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) shledán jako hlavní efluxní transportní systém ovlivňující vstřebávání ve střevě a biliární exkreci aliskirenu. Rifampicin, který je induktorem P-gp, snižoval v klinickém hodnocení biologickou dostupnost aliskirenu průměrně o 50%. Jiné induktory P-gp (třezalka tečkovaná) mohou snížit biologickou dostupnost aliskirenu. Ačkoli toto nebylo u aliskirenu studováno, je známo, že P-gp také řídí absorpci různorodých substrátů do tkáně a inhibitory P-gp mohou zvýšit poměr koncentrací mezi tkání a plazmou. Proto mohou inhibitory P-gp více zvyšovat hladiny v tkáních než v plazmě. Potenciál pro lékové interakce v místě P-gp pravděpodobně záleží na stupni inhibice tohoto transportéru.

- *Středně silné inhibitory P-gp*

Současné podávání ketokonazolu (200 mg) nebo verapamilu (240 mg) s aliskirenem (300 mg) vedlo k 76 %, respektive 97 % zvýšení AUC aliskirenu. Za přítomnosti ketokonazolu nebo verapamilu je možné očekávat změny plazmatických hladin aliskirenu v rozmezích, kterých by bylo dosaženo po zdvojnásobení dávky aliskirenu; aliskiren v dávkách až do 600 mg, neboli při dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky, byl v kontrolovaných klinických studiích shledán jako dobře tolerovaný. Předklinické studie naznačují, že souběžné podávání aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinální absorpci aliskirenu a snižují exkreci žlučí. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván spolu s ketokonazolem, verapamilem nebo jinými středně silnými inhibitory P-gp (klarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- *Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku*

Současné podávání jiných látek ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků ovlivňujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, heparin), mohou vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současně podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u ostatních pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

- *Furosemid a torasemid*

Současné perorální podání aliskirenu a furosemidu nemělo vliv na farmakokinetiku aliskirenu, ale snižovalo expozici furosemidu o 20-30% (vliv aliskirenu na furosemid podávaný intramuskulárně nebo intravenózně nebyl zkoumán). Po opakovaných dávkách furosemidu (60 mg/den) podávaných současně s aliskirenem (300 mg/den) pacientům se srdečním selháním došlo ke snížení vylučování sodíku močí a redukci objemu moči během prvních 4 hodin o 31%, respektive 24%, v porovnání se samotným furosemidem. Průměrná hmotnost pacientů současně léčených furosemidem a 300 mg aliskirenu (84,6 kg) byla vyšší než hmotnost pacientů léčených samotným furosemidem (83,4 kg). Menší změny ve farmakokinetice a účinnosti furosemidu byly pozorovány u aliskirenu 150 mg/den.

Dostupné klinické údaje nenaznačují, že při souběžném podávání aliskirenu byly použity vyšší dávky torasemidu. Je známo, že vylučování torasemidu ledvinami je zprostředkováno organickými aniontovými transportéry (OAT). Aliskiren je jen minimálně vylučován ledvinami, a to pouze 0,6% dávky aliskirenu v moči po perorálním podání (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že u aliskirenu bylo prokázáno, že je substrátem pro organický anionty transponující polypeptid 1A2 (OATP1A2) (viz interakce s inhibitory organických anionty transportujících polypeptidů (OATP) je zde potenciál aliskirenu snížit expozici torasemidu v plazmě interferencí do absorpčního procesu.

U pacientů léčených současně aliskirenem a furosemidem per os nebo torasemidem se proto doporučuje sledování účinků furosemidu nebo torasemidu při zahájení léčby a úpravě dávek furosemidu, torasemidu nebo aliskirenu, aby se zabránilo změnám objemu extracelulární tekutiny a možné nadměrné objemové zátěži (viz bod 4.4).

- *Warfarin*

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarinu nebyly hodnoceny.

- *Interakce s potravou*

Potrava (s nízkým nebo vysokým obsahem tuku) značně snížila absorpci aliskirenu (viz bod 4.2).

Bez interakcí

- Léčivé látky, které byly studovány v klinických farmakokinetických studiích a se kterými nebyly nalezeny interakce, byly acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-mononitrát a hydrochlorothiazid.

- Souběžné podávání aliskirenu buď s metforminem (↓17 %), amlodipinem (↑29 %) nebo cimetidinem (↑19 %) mělo za následek změny mezi 20 % a 30 % v C_{max} nebo AUC aliskirenu. Při podávání s atorvastatinem se AUC a C_{max} aliskirenu v rovnovážném stavu zvýšily o 50 %. Souběžné podávání aliskirenu nemělo významný vliv na farmakokinetiku atorvastatinu, metforminu nebo amlodipinu. Výsledkem je zjištění, že pro aliskiren a tyto souběžně podávané léčivé přípravky není nutná úprava dávkování.

- Aliskiren může nepatrně snížit biologickou dostupnost digoxinu a verapamilu.

- *Interakce CYP450*

Aliskiren neinhibuje isoenzymy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Proto se neočekává, že by aliskiren ovlivňoval systémovou expozici látkami, které inhibují nebo indukují tyto enzymy nebo jsou jimi metabolizovány. Aliskiren je jen minimálně metabolizován enzymy cytochromu P450. Interakce v důsledku inhibice nebo indukce isoenzymů CYP450 se proto neočekávají. Nicméně inhibitory CYP3A4 také často ovlivňují P-gp. Proto lze očekávat zvýšenou expozici aliskirenu při souběžném podávání inhibitorů CYP3A4, které také inhibují P-gp (ostatní interakce P-gp viz bod 4.5).

- *Substráty nebo slabé inhibitory P-gp*

Nebyly pozorovány závažné interakce s atenolem, digoxinem, amlodipinem nebo cimetidinem. Pokud je podáván s atorvastatinem (80 mg), AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážném stavu se zvyšuje o 50 %. V experimentu na zvířatech se prokázalo, že P-gp určuje biologickou dostupnost aliskirenu. Induktory P-gp (třezalka, rifampicin) proto mohou biologickou dostupnost aliskirenu snižovat.

- *Inhibitory polypeptidického transportního mechanismu pro organické anionty (OATP)*

Předklinické studie ukázaly, že aliskiren může být substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty. Při současném podání proto existuje možnost interakcí mezi inhibitory OATP a aliskirenem (viz interakce s grapefruitovou šťávou).

Informace o interakcích amlodipinu

Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

Při současném podávání je nutná opatrnost

- *CYP3A inhibitory*

Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

- *Induktory CYP3A4*

Nejsou dostupné žádné údaje o účincích induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné užívání s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést ke snížené plazmatické koncentraci amlodipinu. Proto je třeba amlodipin spolu s induktory CYP3A4 podávat s opatrností.

- *Grapefruitová šťáva*

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku.

- *Dantrolen (infuze)*

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalémií. Z důvodu možného rizika hyperkalémie je nutné se u pacientů se sklonem ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky

- Účinky amlodipinu na snižování krevního tlaku se sčítají s účinky jiných antihypertenziv.

- Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně.

Žádné interakce

- V klinických studiích interakcí neovlivňoval amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu ani cyklosporinu.

Informace o interakcích hydrochlorothiazidu

Při souběžné aplikaci následujících léčivých přípravků s thiazidovými diuretiky může dojít k interakci:

Nedoporučuje se

- *Lithium*

Renální clearance lithia je thiazidy snížena, proto může hydrochlorothiazid zvyšovat riziko toxicity lithia. Souběžné podávání lithia a hydrochlorothiazidu se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace nezbytná, doporučuje se během souběžného podávání pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Při současném podávání je nutná opatrnost

- *Alkohol, barbituráty nebo narkotika*

Současné podání thiazidových diuretik s látkami, které mají vliv na snížení krevního tlaku (např. snížením činnosti sympatické centrální nervové soustavy nebo přímou vasodilací) může potencovat ortostatickou hypotenzi.

- *Amantadin*

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat nežádoucí účinky vyvolané amantadinem.

- *Antidiabetika (např. inzulín a perorální antidiabetika)*
Thiazidy mohou změnit glukózovou toleranci. Úprava dávky antidiabetika může být nezbytná (viz bod 4.4). Metformin by měl být používán pouze s opatrností kvůli riziku laktátové acidózy vyvolané možným funkčním renálním selháním spojeným s hydrochlorothiazidem.
- *Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující motilitu žaludku*
Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku. Naopak se předpokládá, že prokinetika, jako je cisaprid, mohou snížit biologickou dostupnost thiazidových diuretik.
- *Léčivé přípravky používané k léčbě dny*
Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové. Může být zapotřebí zvýšení dávky probenecidu a sulfapyrazonu. Současné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k allopurinolu.
- *Léčivé přípravky, které mohou vyvolat torsades de pointes*
Vzhledem k riziku hypokalémie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností při současném podávání léčivých přípravků, které mohou vyvolat *torsades de pointes*, zejména antiarytmik třídy Ia a III a některých antipsychotik.
- *Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu sodíku*
Hyponatrémické účinky diuretik mohou být zesíleny současným podáním léčivých přípravků jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika, atd. Opatrnost se doporučuje při dlouhodobém podávání těchto léčivých přípravků.
- *Betablokátory a diazoxid*
Současné použití thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykémie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.
- *Iontoměnič*
Absorpce thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, je snížena cholestyraminem nebo kolestipolem. To by mohlo vést k subterapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně střídání dávek hydrochlorothiazidu a poskytnutí tak, že hydrochlorothiazid je podán minimálně 4 hodiny před a 4-6 hodin po podání pryskyřic, by mělo teoreticky minimalizovat interakci.
- *Vitamin D a soli vápníku*
Podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Souběžné podávání thiazidových diuretik může vést k hyperkalcémii u pacientů se sklonem k hyperkalcémii (např. u hyperparatyreózy, malignity nebo vitamínem D zprostředkovaných stavů) zvýšením tubulární reabsorpce vápníku.
- *Nedepolarizující periferní myorelaxancia*
Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek periferních myorelaxancií jako jsou deriváty kurare.
- *Cytotoxické látky*
Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosamid, methotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.
- *Digoxin a jiné digitalisové glykosidy*
Thiazidy-indukovaná hypokalémie nebo hypomagnesemie podporují výskyt digitalisem indukovaných srdečních arytmií (viz bod 4.4).

- *Metyldopa*

Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anémie vyskytující se při současném podávání hydrochlorothiazidu a metyldopy.

- *Jodové kontrastní látky*

V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových přípravků. Pacienti by měli být před podáním rehydratováni.

- *Vasopresorické aminy (např. noradrenalin, adrenalin)*

Hydrochlorothiazid může snížit účinky vasopresorických aminů jako je noradrenalin. Klinický význam tohoto účinku je nejasný a není dostatečný k vyloučení jejich užití.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertlním věku/antikoncepce u mužů a žen

Lékaři předepisující Rasitrio by měli ženy ve fertlním věku informovat o potenciálním riziku terapie během těhotenství. Vzhledem k tomu, že přípravek Rasitrio by neměl být podáván ženám, které plánují otěhotnět, je doporučena včasná změna terapie na jiné antihypertenzivum dostatečně dlouho před plánovaným početím.

Těhotenství

Údaje o podávání aliskirenu těhotným ženám nejsou k dispozici. U potkanů a králíků nebyl aliskiren teratogenní (viz bod 5.3). Jiné látky, které působí přímo na renin-angiotenzin-aldosteronový systém však byly dávány do souvislosti s těžkými malformacemi plodu a úmrtím novorozenců. Stejně jako jakýkoli léčivý přípravek, který působí přímo na renin-angiotenzin-aldosteronový systém, aliskiren by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství nebo u žen, které plánují těhotenství, a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru (viz bod 4.3).

Bezpečnost amlodipinu v době těhotenství u člověka nebyla dosud stanovena. Reprodukční studie u potkanů s dávkami 50krát většími než maximální doporučené dávky u člověka neprokázaly kromě opožděného porodu a prodloužené doby porodu žádnou toxicitu (viz bod 5.3). Použití v těhotenství je doporučeno jen v tom případě, že není známa žádná bezpečnější alternativa nebo pokud onemocnění samotné představuje větší riziko pro matku a plod.

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit feto-placentární perfúzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid by neměl být užíván k léčbě gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie s ohledem na riziko snížení objemu plazmy a placentární hypoperfúze bez příznivého vlivu na průběh onemocnění.

Hydrochlorothiazid by neměl být užíván k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy není možné použít jinou léčbu.

Přípravek Rasitrio by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Rasitrio je během druhého a třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Pokud dojde během terapie ke zjištění těhotenství, léčba přípravkem Rasitrio musí být co nejdříve ukončena.

Kojení

Není známo, zda se aliskiren a/nebo amlodipin vylučují do lidského mateřského mléka. Aliskiren byl vylučován do mléka kojících potkanů.

Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka v malém množství. Thiazidy podávané ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou inhibovat tvorbu mateřského mléka.

Používání přípravku Rasitrio během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Rasitrio používán během kojení, dávky by měly být co možná nejnižší.

Fertilita

Klinické údaje týkající se fertility při použití přípravku Rasitrio nejsou k dispozici.

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermie. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii u potkanů byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3). Fertilita potkanů nebyla při podávání aliskirenu v dávkách až 250 mg/kg/den a hydrochlorothiazidu v dávkách 4 mg/kg/den ovlivněna (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se však musí myslet na to, že při léčbě přípravkem Rasitrio se mohou někdy objevit závratě nebo ospalost.

Amlodipin může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacient užívající amlodipin trpí závratí, ospalostí, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností, může být jeho reakční schopnost snížena.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

Níže uvedený bezpečnostní profil přípravku Rasitrio je založen na klinických studiích provedených s přípravkem Rasitrio a na známých bezpečnostních profilech jednotlivých složek tohoto přípravku, aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu. Informace týkající se bezpečnosti přípravku Rasitrio u pacientů nad 75 let věku jsou omezené.

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými u přípravku Rasitrio jsou hypotenze a závratě. Nežádoucí účinky dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku Rasitrio (aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid) a uvedené v příslušných odstavcích u jednotlivých složek se mohou objevit též u přípravku Rasitrio.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků:

Nežádoucí účinky aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu jsou seřazeny níže podle četnosti výskytu, od nejčastějších, podle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Informace o přípravku Rasitrio

Poruchy nervového systému	
Časté	Závratě
Cévní poruchy	
Časté	Hypotenze
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Periferní edém

Periferní edém je známý, na dávce závislý nežádoucí účinek amlodipinu a byl též hlášen při podávání aliskirenu po uvedení na trh. Incidence periferního edému u přípravku Rasitrio byla v krátkodobých studiích s dvojí aktivní kontrolou 7,1 % v porovnání s 8,0 % u dvojkombinace aliskiren/amlodipin, 4,1 % u dvojkombinace amlodipin/hydrochlorothiazid a 2,0 % u dvojkombinace aliskiren/hydrochlorothiazid.

Incidence nežádoucích účinků s možným vztahem k hypotenzi byla v krátkodobé studii s aktivní kontrolou 4,9 % u přípravku Rasitrio v porovnání s až 3,7 % u dvojkombinací. U pacientů ≥ 65 let věku byla incidence u přípravku Rasitrio 10,2 % v porovnání s až 5,4 % u dvojkombinací.

Doplňkové informace o jednotlivých složkách

Další nežádoucí účinky, které byly již dříve hlášeny při podávání jednotlivých složek přípravku, se mohou při podávání přípravku Rasitrio objevit, přestože nebyly v klinických studiích pozorovány.

Aliskiren

Závažné nežádoucí účinky zahrnují anafylaktické reakce a angioedém, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh a mohou se vyskytnout vzácně (méně než 1 případ na 1000 pacientů). Nejčastějším nežádoucím účinkem byl průjem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků:

Znamé nežádoucí účinky aliskirenu jsou uvedeny v tabulce níže se stejnou konvencí, jaká byla dříve popsána u fixní kombinace.

Přípavek již není registrován

Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Anafylaktické reakce, reakce z přecitlivělosti
Srdeční poruchy	
Časté	Závratě
Méně časté	Palpitace, periferní edém
Cévní poruchy	
Méně časté	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Jaterní poruchy*, žloutenka, hepatitis, jaterní selhání**
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté	Závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně syndromu Stevens Johnson, toxické epidermální nekrolýzy (TEN), reakce sliznice úst, vyrážka, svědění, kopřivka
Vzácné	Angioedém, erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Arthralgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Akutní renální selhání, porucha funkce ledvin
Vyšetření	
Časté	Hyperkalémie
Méně časté	Zvýšené jaterní enzymy
Vzácné	Pokles hemoglobinu, snížený hematokrit, zvýšení krevního kreatininu

*V ojedinělých případech jaterního onemocnění s klinickými příznaky a laboratorními důkazy výraznější poruchy funkce jater.

**Včetně jednoho případu 'fulminantního selhání jater' hlášeného po uvedení na trh, u něhož nemohla být vyloučena příčinná souvislost s aliskirenem.

Popis vybraných nežádoucích účinků.

Během léčby aliskirenem se vyskytl reakce z přecitlivělosti včetně anafylaktických reakcí a angioedému.

V kontrolovaných klinických studiích se angioedém a reakce z přecitlivělosti během léčby aliskirenem objevily vzácně v poměru srovnatelném s placebem nebo komparátory.

Případy angioedému nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka) byly také zaznamenány v postmarketingovém sledování. Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (ACEI nebo ARB).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB.

Po uvedení na trh byly též hlášeny reakce z přecitlivělosti, včetně anafylaktických reakcí (viz bod 4.4).

V případě jakéhokoli příznaku nasvědčujícího reakci z přecitlivělosti/angioedému (zvláště potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otoky obličeje, končetin, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě) musí pacienti přerušit léčbu a kontaktovat lékaře (viz bod 4.4).

Arthralgie byla hlášena po uvedení na trh. V některých případech se objevila jako součást reakce z přecitlivělosti.

V postmarketingovém sledování byly hlášeny poruchy funkce ledvin a případy akutního selhání ledvin u rizikových pacientů (viz bod 4.4).

Laboratorní nálezy: V kontrolovaných klinických studiích byly klinicky relevantní změny standardních laboratorních parametrů dávány do souvislosti s podáváním aliskirenu méně často. V klinických studiích neměl aliskiren u pacientů s hypertenzí klinicky závažné účinky na celkový cholesterol, HDL-C (high density lipoprotein cholesterol), triacylglyceroly nalačno, glukózu nalačno nebo kyselinu močovou.

Hemoglobin a hematokrit: Byl pozorován malý pokles hemoglobinu a hematokritu (průměrný pokles o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových procent). Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu anemie. Tento účinek je možné vidět také u jiných léčebných přípravků působících na RAAS, např. u ACE inhibitorů a blokátorů angiotenzinových receptorů (ARB).

Sérový draslík: Při podání aliskirenu bylo pozorováno zvýšení sérového draslíku, které může být způsobeno současným užitím jiných přípravků působících na RAAS, nebo NSAID. Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

Pediatrická populace: S odvoláním na omezené množství bezpečnostních údajů dostupných z farmakokinetických studií u 39 hypertenzních dětí ve věku 6-17 let léčených aliskirenem lze očekávat podobnou četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků jako u hypertenzivních dospělých. Co se týče ostatních blokátorů RAAS, běžným nežádoucím účinkem u dětí léčených aliskirenem je bolest hlavy.

Amlodipin

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi vzácné	Leukopénie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	Alergické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi vzácné	Hyperglykémie
Psychiatrické poruchy	
Méně časté	Nespavost, změny nálady (včetně úzkosti), deprese
Vzácné	Zmatenost
Poruchy nervového systému	
Časté	Ospalost, bolest hlavy (zvláště na počátku terapie)
Méně časté	Třes, poruchy chuti, synkopy, hypestezie, parestezie
Velmi vzácné	Hypertonus, periferní neuropatie
Poruchy oka	
Méně časté	Poruchy zraku (včetně diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Tinitus
Srdeční poruchy	
Časté	Palpitace
Velmi vzácné	Infarkt myokardu, arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)
Cévní poruchy	
Časté	Návaly horka
Velmi vzácné	Vaskulitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Dušnost, rýma
Velmi vzácné	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Bolesti břicha, nevolnost
Méně časté	Zvracení, dyspepsie, změny stolice (včetně průjmu a zácpy), sucho v ústech
Velmi vzácné	Pankreatitida, gastritida, gingivální hyperplazie
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi vzácné	Hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů (většinou související s cholestázou)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté	Alopecie, purpura, změny barvy kůže, nadměrné pocení, svědění, vyrážka, exantém
Velmi vzácné	Angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté	Otok kotníků
Méně časté	Bolesti kloubů, bolesti svalů, svalové křeče, bolesti zad
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Poruchy močení, noční močení, zvýšená četnost močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	Impotence, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Otoky, únava
Méně časté	Bolest na hrudi, závrať, bolest, malátnost
Vyšetření	
Méně časté	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti

Byly hlášeny výjimečné případy extra pyramidového syndromu.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid byl rozsáhle předepisován mnoho let, často ve vyšších dávkách než jsou obsaženy v přípravku Rasitrio. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů léčených samotnými thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu:

Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné	Trombocytopenie, občas s purpurou
Velmi vzácné	Agranulocytóza, útlum kostní dřeně, hemolytická anémie, leukopenie
Není známo	Aplastická anémie
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	Přecitlivělost
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Hypokalémie
Časté	Hyperurikémie, hypomagnesémie, hyponatrémie
Vzácné	Hyperkalcémie, hyperglykémie, zhoršení metabolického stavu diabetiků
Velmi vzácné	Hypochlorémická alkalóza
Psychiatrické poruchy	
Vzácné	Deprese, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Vzácné	Závratě, boelsti hlavy, parestesie
Poruchy oka	
Vzácné	Poruchy zraku
Není známo	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem
Srdeční poruchy	
Vzácné	Srdeční arytmie
Cevní poruchy	
Časté	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi vzácné	Respirační nedostatečnost (včetně pneumonitidy a plicního edému)
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Snížená chuť k jídlu, mírná nevolnost a zvracení
Vzácné	Abdominální dyskomfort, zácpa, průjem
Velmi vzácné	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Vzácné	Intrahepatální cholestáza, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Kopřivka a další formy vyrážky
Vzácné	Reakce fotosenzitivity
Velmi vzácné	Kožní reakce podobné lupusu erythematodes, reaktivace kožního lupusu erythematodes, nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza
Není známo	Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Není známo	Svalové křeče
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Dysfunkce ledvin, akutní renální selhání
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	Impotence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Není známo	Astenie, horečka
Vyšetření	
Velmi časté	Zvýšení cholesterolu a triacylglycerolů
Vzácné	Glykosurie

4.9 Předávkování

Příznaky

Nejpravděpodobnějším projevem předávkování přípravkem Rasitrio by byla hypotenze související s antihypertenzním účinkem kombinace aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid.

Nejpravděpodobnějším projevem předávkování aliskirenem by byla hypotenze související s jeho antihypertenzním účinkem.

Dostupné údaje naznačují, že předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vasodilataci a možnou reflexní tachykardii. Po podání amlodipinu byla hlášena výrazná a dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku končícího úmrtím.

Předávkování hydrochlorothiazidem je doprovázeno deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie, hyponatremie) a dehydratací vyplývající z nadměrné diurézy. Nejčastějšími projevy a příznaky předávkování je nauzea a ospalost. Hypokalemie může mít za následek svalové spazmy a/nebo akcentované srdeční arytmie související se souběžným užíváním digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmických léčivých přípravků.

Léčba

Při výskytu symptomatické hypotenze po podání přípravku Rasitrio musí být zahájena podpůrná léčba.

Klinicky významná hypotenze způsobená předávkováním amlodipinem vyžaduje aktivní kardiiovaskulární podporu včetně časté monitorace srdečních a dýchacích funkcí, elevace končetin a kontroly cirkulačního objemu a množství vylučované moči.

Pokud není známa žádná kontraindikace, může být pro obnovení cévního tonu a krevního tlaku vhodné podání vazokonstriktoru. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosné pro reverzi účinků blokátorů kalciových kanálů.

V některých případech může být vhodné provést výplach žaludku. Podáním aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům do dvou hodin po požití amlodipinu 10 mg došlo ke snížení absorpce amlodipinu.

Vzhledem k vysokému navázání na proteiny není pravděpodobné, že by amlodipin mohl být odstraněn hemodialýzou.

Ve studii provedené u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin (ESRD) byla clearance aliskirenu prostřednictvím dialýzy nízká (<2 % perorální clearance). Dialýza proto není při předávkování aliskirenem vhodná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky působící na renin-angiotenzinový systém, inhibitory reninu; ATC kód C09XA54

Přípravek Rasitrio kombinuje tři sloučeniny s komplementárními antihypertenzními účinky pro úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí: aliskiren patří do třídy přímých inhibitorů reninu, amlodipin patří do třídy antagonistů kalcia a hydrochlorothiazid do skupiny thiazidových diuretik. V kombinaci konsolidované účinky inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému, vasodilatace vyvolané vápníkovými kanály a vylučování chloridu sodného redukuje krevní tlak ve vyšší míře než odpovídající dvojkombinace.

Kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

U hypertenzivních pacientů podání přípravku Rasitrio jednou denně vyvolalo klinicky významné snížení systolického i diastolického tlaku, které se udrželo po dobu celého 24hodinového dávkovacího intervalu. Větší snížení krevního tlaku u přípravku Rasitrio než u každé z dvojkombinací bylo pozorováno každou hodinu během 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku, včetně časných ranních hodin.

Přípravek Rasitrio byl studován v dvojité zaslepené, randomizované studii s aktivní kontrolou u 1181 pacientů, z nichž 773 bylo klasifikováno jako středně hypertenzivní (msSBP 160-180 mmHg) a 408 jako těžce hypertenzivní (msSBP >180 mmHg) při počátečním vyšetření. Velké množství z těchto pacientů bylo obézních (49 %) a více než 14 % z celé studijní populace mělo diabetes. Během prvních 4 týdnů dvojité zaslepené léčby dostávali pacienti trojkombinaci aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) nebo dvojkombinace aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) a amlodipin/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Po uplynutí 4 týdnů byli pacienti po dobu dalších 4 týdnů dvojité zaslepené léčby forsírovaně titrováni na vyšší dávky kombinace aliskiren/amlodipin/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg a amlodipin/HCTZ 10/25 mg.

V této studii přípravek Rasitrio v dávce 300/10/25 mg vyvolal statisticky významné průměrné snížení krevního tlaku (systolického/diastolického) z počáteční hodnoty 37,9/20,6 mmHg v porovnání s 31,4/18,0 mmHg u kombinace aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid (300/25 mg) a 30,8/17,0 mmHg u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid (10/25 mg) u pacientů se středně těžkou až těžkou hypertenzí. U pacientů s těžkou hypertenzí (SBP \geq 180 mmHg), snížení krevního tlaku z počáteční hodnoty pro přípravek Rasitrio, respektive dvojkombinací, činilo 49,5/22,5 mmHg v porovnání s 38,1/17,6 mmHg u kombinace aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid (300/25 mg) a 39,9/17,8 mmHg u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid (10/25 mg). V podskupině 588 pacientů, ve které byli pacienti nad 65 let zastoupeni vzácně a pacienti nad 75 let velmi vzácně, způsobila kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid (300/10/25 mg) způsobila průměrné snížení systolického/diastolického krevního tlaku 39,7/21,1 mmHg od počáteční hodnoty v porovnání s 31,3/18,74 mmHg pro aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg pro aliskiren/hydrochlorothiazid (300/25 mg) a 29,2/16,4 mmHg pro amlodipin/hydrochlorothiazid (10/25 mg) (podskupinu tvoří pacienti bez aberantní hodnoty, definované jako rozdíl mezi hodnotami systolického krevního tlaku (STK) \geq 10 mmHg na počáteční hodnotě nebo v koncovém bodě. Účinek přípravku Rasitrio byl pozorován již jeden týden po zahájení léčby. Hypotenzivní účinek u pacientů se středně těžkou až těžkou hypertenzí byl nezávislý na věku, pohlaví, rase, tělesné hmotnosti a onemocnění spojeným s nadváhou (metabolický syndrom a diabetes).

Přípravek Rasitrio byl spojen se signifikantním snížením aktivity reninu v plazmě (PRA)(-34 %) z počátečních hodnot, zatímco dvojkombinace amlodipin/hydrochlorothiazid PRA zvyšovala (+170 %). Klinický význam rozdílů v účinku na PRA není v současné době znám.

V 28 až 54týdenní otevřené studii byla účinnost hodnocena jako sekundární cílový parametr a přípravek Rasitrio v dávce 300/10/25 mg průměrně snižoval krevní tlak (systolický/diastolický) o 37,3/21,8 mmHg během 28 až 54 týdnů léčby. Účinek přípravku Rasitrio přetrvával po dobu jednoho roku léčby, bez známek ztráty účinku.

V randomizované, dvojité zaslepené, 36týdenní studii s aktivní kontrolou u starších pacientů, jejichž krevní tlak nebyl kontrolován kombinací aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg), byla další klinicky významná redukce krevního tlaku pozorována v týdnu 36 u pacientů, kteří dostávali přípravek Rasitrio v dávce 300/10/25 mg (od snížení v msSBP/msDBP 15,0/8,6 mmHg v týdnu 22 ke snížení 30,8/14,1 mmHg v týdnu 36).

Přípravek Rasitrio byl podán více než 1155 pacientům v dokončených klinických studiích, včetně 182 pacientů, kterým byl přípravek podáván po dobu jednoho roku nebo déle. Léčba přípravkem Rasitrio byla dobře tolerována v dávkách až 300 mg/10 mg/25 mg s celkovou četností výskytu nežádoucích účinků podobnou odpovídajícím dvojkombinacím, s výjimkou symptomatické hypotenze. Incidence nežádoucích účinků s možným vztahem k hypotenzii byla v krátkodobé studii s aktivní kontrolou 4,9 % u přípravku Rasitrio v porovnání s až 3,7 % u dvojkombinací. U pacientů ≥ 65 let věku byla incidence u přípravku Rasitrio 10,2 % v porovnání s až 5,4 % u dvojkombinací.

Incidence nežádoucích účinků neměla žádný vztah k pohlaví, věku (s výjimkou symptomatické hypotenze), tělesné hmotnosti, rase nebo etnické příslušnosti. Nežádoucí účinky byly zpravidla mírné a přechodné povahy. Velmi omezené údaje o bezpečnosti jsou k dispozici u pacientů nad 75 let věku nebo u pacientů s významnými kardiovaskulárními komorbiditami. K přerušení léčby kvůli klinickým nežádoucím účinkům došlo u 3,6 % pacientů léčených přípravkem Rasitrio v porovnání s 2,4 % u kombinace aliskiren/amlodipin, 0,7 % u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid a 2,7 % u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid.

Aliskiren

Aliskiren je perorálně účinný, nepeptidový, silný a selektivní přímý inhibitor lidského reninu.

Inhibicí enzymu reninu aliskiren inhibuje RAAS v bodě aktivace tím, že blokuje konverzi angiotenzinogenu na angiotenzin I a snižuje hladiny angiotenzinu I a angiotenzinu II. Zatímco ostatní léčivé přípravky, které inhibují RAAS (ACEI a blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB)), působí kompenzační zvýšení reninové aktivity v plazmě (PRA-plasma renin activity), léčba aliskirenem snižuje PRA u pacientů s hypertenzí přibližně o 50 až 80 %. Podobné snížení bylo pozorováno, když byl aliskiren kombinován s jinými antihypertenzními léčivými přípravky. Klinický význam rozdílů v účinku na PRA není v současnosti znám.

Hypertenze

U pacientů s hypertenzí aliskiren podaný jednou denně v dávkách 150 mg a 300 mg vyvolá na dávce závislé snížení jak systolického, tak i diastolického krevního tlaku. Toto snížení přetrvává po celý 24hodinový interval (prospěch přetrvává i v ranních hodinách) s průměrným poměrem mezi horní a dolní hodnotou diastolického tlaku až k 98 % pro dávku 300 mg. 85 až 90 % z maximálního snížení krevního tlaku bylo dosaženo po 2 týdnech podávání. Snížení krevního tlaku přetrvávalo v průběhu dlouhodobé terapie a bylo nezávislé na věku, pohlaví, tělesné hmotnosti a etnické příslušnosti. Aliskiren byl studován u 1864 pacientů ve věku 65 let a starších a u 426 pacientů ve věku 75 let a starších.

Ve studiích, kde byl aliskiren podáván v monoterapii, došlo k srovnatelnému poklesu krevního tlaku s ostatními skupinami antihypertenzních léčivých přípravků, včetně ACEI a ARB. Ve srovnání s diuretiky (hydrochlorothiazid – HCTZ) snížil aliskiren systolický/diastolický krevní tlak o 17,0/12,3 mmHg, HCTZ po dávce 25 mg snížil krevní tlak o 14,4/10,5 mmHg po 12 týdnech léčby.

Jsou dostupné studie s kombinovanou terapií s přidáním aliskirenu k diuretiku hydrochlorothiazidu, blokátoru vápníkových kanálů amlodipinu a k betablokátoru atenololu. Tyto kombinace byly dobře snášeny. Aliskiren vyvolal aditivní účinek na snížení krevního tlaku, pokud byl podáván s hydrochlorothiazidem.

Bezpečnost a účinnost terapie aliskirenem byla porovnávána s terapií ramipilem v 9měsíční non-inferioritní studii u 901 starších pacientů (≥ 65 let) s esenciální systolickou hypertenzí. Aliskiren 150 mg nebo 300 mg denně nebo ramipril 5 mg nebo 10 mg denně byly podávány po dobu 36 týdnů s možnou přídatnou terapií hydrochlorothiazidem (12,5 mg nebo 25 mg) v týdnu 12, a amlodipinem (5 mg nebo 10 mg) v týdnu 22. Během 12 týdnů snížila monoterapie aliskirenem systolický/diastolický krevní tlak o 14,0/5,1 mmHg, v porovnání s 11,6/3,6 mmHg u ramiprilu, což je v souladu s non-inferioritou aliskirenu vůči ramiprilu ve zvoleném dávkování, a rozdíly v systolickém a diastolickém krevním tlaku byly statisticky významné. Snášenlivost byla porovnatelná v obou léčebných ramenech, nicméně u ramiprilu byl v porovnání s aliskirenem mnohem častěji hlášen kašel (14,2 % vs. 4,4 %), zatímco u aliskirenu byl v porovnání s ramipilem častější průjem (6,6 % vs. 5,0 %).

V 8týdenní studii u 754 hypertenzních geriatrických pacientů ve věku 65 let nebo starších a geriatrických pacientů ve věku 75 let nebo starších (30 %) aliskiren v dávkách 75 mg, 150 mg a 300 mg poskytoval statisticky významné superiority snížení krevního tlaku (systolický a diastolický) v porovnání s placebem. Žádné další snížení krevního tlaku nebylo zaznamenáno po dávce 300 mg ve srovnání s dávkou 150 mg aliskirenu. Všechny tři dávky byly dobře tolerovány jak u starších, tak u velmi starých pacientů.

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn hypotenzní účinek po podání první dávky ani vliv na srdeční frekvenci. Excesivní snížení krevního tlaku bylo pozorováno méně často (0,1 %) u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených monoterapií aliskirenem. Hypotenze byla také méně častá (<1 %) v průběhu kombinované terapie s jinými antihypertenzivními léčivými přípravky. Po skončení terapie se krevní tlak v průběhu několika týdnů postupně vrátil k výchozím hodnotám bez známek rebound efektu u krevního tlaku a PRA.

V 36týdenní studii s 820 pacienty s ischemickou dysfunkcí levé komory srdeční nebyly při podávání aliskirenu zjištěny žádné změny v komorové přestavbě (hodnoceno pomocí endsystolického objemu levé komory) ve srovnání s placebem při současném pokračování v předchozí léčbě.

Kombinované incidence kardiovaskulárních úmrtí, hospitalizací pro srdeční selhání, opakovaných srdečních infarktů, cévních mozkových příhod a náhlých úmrtí s resuscitací byl podobný jak ve skupině, které byl podáván aliskiren, tak ve skupině, které bylo podáváno placebo. Ve skupině, které byl podáván aliskiren byl však vyšší výskyt hyperkalémie, hypotenze a poruchy funkce ledvin ve srovnání se skupinou užívající placebo.

Aliskiren byl hodnocen z hlediska kardiovaskulárního a/nebo renálního prospěchu v dvojité zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii u 8 606 pacientů s diabetem typu 2 a chronickým onemocněním ledvin (proteinurie a/nebo GFR < 60 ml/min/1,73 m²) s nebo bez kardiovaskulární choroby. Krevní tlak byl u většiny pacientů dobře kontrolován před zahájením léčby. Primárním cílem parametrem účinnosti byly složené kardiovaskulární a renální komplikace.

V této studii byl aliskiren 300 mg porovnáván s placebem jako doplněk standardní léčby, která zahrnovala buď inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor angiotenzinového receptoru. Tato studie byla ukončena předčasně, protože přínos aliskirenu u účastníků studie byl nepravděpodobný. Výsledky studie naznačily poměr rizika pro primární cíl 1,11 ve prospěch placeba (95 % interval spolehlivosti: 1,00, 1,23, oboustranné $p=0,05$). Navíc byl u aliskirenu v porovnání s placebem pozorován zvýšený výskyt nežádoucích příhod (37,9 % oproti 30,2 %). Zejména se zvýšila četnost renální dysfunkce (14,0 % oproti 12,1 %), hyperkalémie (38,9 % oproti 28,8 %), příhod se vztahem k hypotenzi (19,7 % oproti 16,2 %) a rozhodných parametrů mozkové mrtvice (3,4 % oproti 2,6 %). Zvýšená četnost mozkové mrtvice byla vyšší u pacientů s renální nedostatečností.

Účinek aliskirenu na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu není v současnosti znám.

V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o dlouhodobé účinnosti aliskirenu u pacientů se srdečním selháním (viz bod 4.4).

Srdeční elektrofyziologie

Nebyl hlášen žádný efekt na QT interval v randomizované dvojité zaslepené, placebem a aktivní látkou kontrolované studii, za použití standardní a Holterovy elektrokardiografie.

Amlodipin

Amlodipinová složka přípravku Rasitrio inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku. Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak i na nedihydropyridinová vazebná místa.

Kontrakce srdečního svalu a hladkého svalstva cév jsou závislé na přestupu extracelulárních iontů vápníku do těchto buněk přes specifické iontové kanály.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vasodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vesoje a vleže. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působí terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence, zvýšení rychlosti glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Stejně jako u ostatních blokátorů kalciových kanálů bylo hemodynamickými měřeními srdeční funkce v klidu nebo během zátěže (nebo při kardiostimulaci) u pacientů léčených amlodipinem s normální ventrikulární funkcí obvykle demonstrováno malé zvýšení srdečního indexu bez signifikantního vlivu na dp/dt nebo na koncový diastolický tlak v levé komoře nebo na objem. V hemodynamických studiích nebyl amlodipin doprovázen negativním inotropním účinkem, pokud byl podáván v rozmezí terapeutických dávek zdravým zvířatům a lidem, i když byl lidem současně podáván s betablokátory.

Amlodipin nepůsobil změnu funkce sinoatriálního uzlu ani atrioventrikulárního přenosu u zdravých zvířat nebo lidí. V klinických studiích, ve kterých byl amlodipin aplikován v kombinaci s betablokátory pacientům s hypertenzí nebo anginou pectoris, nebyly pozorovány nežádoucí účinky na elektrokardiografické parametry.

Bylo prokázáno, že amlodipin má pozitivní klinické účinky u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vazospastickou anginou pectoris a angiograficky prokázaným koronárním cévním onemocněním.

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu by měly být u pacientů s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, neboť mohou zvyšovat riziko budoucího vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.

Podávání u pacientů s hypertenzí

Randomizovaná dvojité zaslepená studie zaměřená na morbiditu a mortalitu, zvaná Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), byla provedena pro srovnání dvou novějších možností léčby mírné nebo středně těžké hypertenze: amlodipinu 2,5-10 mg/den (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10-40 mg/den (ACE-inhibitor) jako terapií první linie namísto podávání thiazidových diuretik, s chlorthalidonem 12,5-25 mg/denně.

Bylo randomizováno celkem 33357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let a starší, kteří byli sledováni průměrně po dobu 4,9 let. Tito pacienti vykazovali navíc ještě minimálně jeden rizikový faktor koronárního srdečního onemocnění, jako: předchozí infarkt myokardu či cévní mozková příhoda (>6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiná prokázaná kardiovaskulární onemocnění aterosklerotického původu (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), hladiny HDL-cholesterolu <35 mg/dl nebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofie levé srdeční komory diagnostikovaná na elektrokardiogramu nebo echokardiogramu (20,9 %) nebo kouření (21,9 %).

Primárním cílovým parametrem byl složený parametr fatálního koronárního onemocnění nebo nefatálního infarktu myokardu. V primárním cílovém parametru nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu: poměr rizika (risk ratio - RR) 0,98 95 % CI (0,90-1,07) p=0,65. V sekundárních cílových parametrech byla incidence srdečního selhání (součást složeného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené chlorthalidonem (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52] p<0,001). V mortalitě z důvodu všech kauzalit však nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochlorothiazid

Primárním místem působení thiazidových diuretik v ledvinách je distální tubulus. Bylo prokázáno, že v kůře ledvin je receptor s vysokou afinitou, jako primární vazebné místo pro působení thiazidových diuretik a inhibici transportu NaCl v distálním tubulu. Mechanismus účinku thiazidových diuretik spočívá v inhibici společného nosiče (symporter) Na⁺Cl⁻ kompetitivně Cl⁻ místa, a tím je ovlivněn mechanismus reabsorpce elektrolytů: dochází přímo ke zvýšení vylučování sodíku a chloridů, přibližně ve stejném rozsahu, a nepřímo tímto diuretickým působením ke snížení plazmatického objemu s následným zvýšením plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu, ztráty draslíku močí a snížením hladiny draslíku v séru.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rasitrio u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci esenciální hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

Po perorálním podání tablety fixní kombinace aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu, byly dosaženy maximální koncentrace aliskirenu během 1-2 hodin, amlodipinu během 8 hodin a hydrochlorothiazidu během 2-3 hodin. Rychlost a rozsah absorpce aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu po podání tablety fixní kombinace jsou podobné jako po podání tablet jednotlivých přípravků.

Výsledky studie vlivu potravy s použitím standardní potravy s vysokým obsahem tuku prokázaly u tablet fixní kombinace 300/10/25 mg, že potrava snížila rychlost a rozsah absorpce aliskirenu z tablet fixní kombinace v podobném rozsahu jako u monoterapie aliskirenem. Potrava neměla vliv na farmakokinetiku amlodipinu nebo hydrochlorothiazidu v tabletách fixní kombinace.

Aliskiren

Absorpce

Po perorálním podání bylo vrcholové koncentrace aliskirenu v plazmě dosaženo za 1-3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost aliskirenu je přibližně 2-3 %. Potrava s vysokým obsahem tuku snižuje C_{max} o 85 % a AUC o 70 %. V rovnovážném stavu snižuje potrava s nízkým obsahem tuku u pacientů s hypertenzí C_{max} o 76 % a AUC o 67 %. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo v průběhu 5-7 dnů při podávání jednou denně a ustálený stav je přibližně dvakrát vyšší než po podání počáteční dávky.

Distribuce v organismu

Po intravenózním podání byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 135 l, což značí, že aliskiren se extenzivně distribuuje do extravaskulárního prostoru. Vazba aliskirenu na plazmatické proteiny je střední (47-51 %) a není závislá na koncentraci.

Biotransformace a eliminace z organismu

Průměrný poločas vylučování je přibližně 40 hodin (rozmezí 34-41 hodin). Aliskiren je převážně vylučován stolicí v nezměněné formě (78 %). Z celkové perorální dávky je přibližně 1,4 % metabolizováno. Za tento metabolismus je odpovědný enzym CYP3A4. Po perorálním podání je přibližně 0,6 % z podané dávky nalezeno v moči. Po intravenózním podání je průměrná plazmatická clearance přibližně 9 l za hodinu.

Linearita

Expozice aliskirenu vzrůstá více než je proporcionální zvýšené dávce. Po jednorázovém podání dávky v rozmezí 75 až 600 mg vedlo 2násobné zvýšení dávky k ~2,3 a 2,6násobnému zvýšení AUC a C_{max} . Nelinearita může být v rovnovážném stavu více zřetelná. Mechanismus odpovědný za odchytku od linearity nebyl identifikován. Možným mechanismem je saturace transportérů v místě absorpce nebo v oblasti hepatobiliární clearance.

Pediatrická populace

Ve farmakokinetické studii u 39 hypertenzních dětí léčených aliskirenem (ve věku 6-17 let) byla podávána denní dávka 2 mg/kg nebo 6 mg/kg aliskirenu ve formě granulí (3,125 mg), farmakokinetické parametry byl podobné těm u dospělých. Dostupné údaje nenaznačují, že by věk, tělesná hmotnost nebo pohlaví měly jakýkoli významný vliv na systémovou expozici aliskirenu (viz bod 4.2).

Amlodipin

Absorpce

Po perorální aplikaci terapeutické dávky samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6 až 12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla stanovena mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce v organismu

Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie s amlodipinem ukázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího léku je vázáno na plazmatické proteiny.

Biotransformace a eliminace z organismu

Amlodipin je intenzivně (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neaktivní metabolity, z nichž 10 % původní sloučeniny a 60 % metabolitů je vylučováno močí.

Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7-8 dnů.

Linearita

V terapeutickém rozmezí dávek mezi 5 mg a 10 mg vykazuje amlodipin lineární farmakokinetiku.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Po perorálním podání dávky je absorpce hydrochlorothiazidu rychlá (T_{max} přibližně 2 h).

Vliv jídla na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má minimální klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu po perorálním podání je 70%.

Distribuce v organismu

Zdánlivý distribuční objem je 4-8 l/kg. Cirkulující hydrochlorothiazid se váže na bílkoviny séra (40-70 %), převážně na sérový albumin. Hydrochlorothiazid se také kumuluje v erytrocytech, přibližně na 3násobek hladiny v plazmě.

Biotransformace a eliminace z organismu

Hydrochlorothiazid se vylučuje převážně v nezměněné formě. Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem průměrně 6-15 hodin v terminální eliminační fázi. Při opakovaném podávání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu a pokud je podáván jednou denně, je kumulace minimální. Více než 95% absorbované dávky je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní tubulární sekrece.

Linearita

Zvýšení průměru AUC je lineární a dávkově proporcionalní v terapeutickém rozmezí dávek.

Zvláštní populace

Přípravek Rasitrio je účinný antihypertenzní léčba podávaná jednou denně u dospělých pacientů, nezávisle na pohlaví, věku, tělesné hmotnosti a etnické příslušnosti.

Porucha funkce ledvin

Kvůli hydrochlorothiazidové složce je přípravek Rasitrio kontraindikován u pacientů s anurií nebo se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.4 a 4.2).

Farmakokinetika aliskirenu byla stanovována u pacientů s různým stupněm nedostatečnosti ledvin. Relativní AUC a C_{max} aliskirenu po jednorázovém podání v ustáleném stavu byly u pacientů s poruchou funkce ledvin v rozmezí 0,8 až 2násobku hladin zdravých jedinců. Tyto změny však nekorelovaly se závažností poškození funkce ledvin. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin není nutná úprava iniční dávky aliskirenu (viz body 4.2 a 4.4). Aliskiren se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin. Jednorázové podání aliskirenu v dávce 300 mg per os bylo spojeno s velmi malými změnami farmakokinetiky aliskirenu (změna C_{max} méně než 1,2násobná; zvýšení AUC až 1,6násobné) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Načasování hemodialýzy farmakokinetiku aliskirenu u ESRD pacientů významně neovlivnilo. Proto, pokud je podáván aliskirenu u hemodialyzovaných ESRD pacientů považováno za nezbytné, nemá úprava dávky u těchto pacientů opodstatnění. Nicméně podávání aliskirenu se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poškozením ledvin.

Jak se dá předpokládat pro látku, která je vylučována téměř výlučně ledvinami, má funkce ledvin významný vliv na kinetiku hydrochlorothiazidu. Při poruše funkce ledvin je zvýšená průměrná maximální plazmatická hladina a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu a exkrece močí je snížena. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 3násobné zvýšení hodnoty AUC hydrochlorothiazidu. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 8násobné zvýšení hodnoty AUC.

Porucha funkce jater

Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu nebyla u pacientů s mírným až závažným jaterním onemocněním signifikantně ovlivněna. Proto není u pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce jater nutná úprava počáteční dávky aliskirenu.

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené údaje. U pacientů s jaterní insuficiencí byla snížena clearance amlodipinu, což mělo za následek zvýšení AUC o 40-60 %. Proto je u pacientů s poškozením jater nutná opatrnost.

Geriatrickí pacienti

Údaje o systémové expozici po podání přípravku Rasitrio geriatrickým pacientům nejsou k dispozici. Při samostatném podání byla AUC aliskirenu u geriatrických osob (>65 let) o 50 % vyšší než u mladších osob. Doba do dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u starších i mladších jedinců. Clearance amlodipinu má u geriatrických pacientů tendenci se snižovat s následným nárůstem AUC a prodloužením eliminačního poločasu. Proto je při podávání přípravku Rasitrio pacientům ve věku 65 let a více doporučena zvláštní pozornost, a u pacientů ve věku 75 let a více mimořádná pozornost (viz body 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších pacientů ve srovnání s mladými dobrovolníky. K dispozici nejsou specifická data o účinku hydrochlorothiazidu u starších pacientů.

Pediatrická populace (do 18 let věku)

Farmakokinetika přípravku Rasitrio nebyla studována. Populační farmakokinetická studie byla provedena u 74 hypertenzivních dětí ve věku od 1 do 17 let (s 34 pacienty ve věku 6 až 12 let a 28 pacienty ve věku 13 až 17 let) léčených amlodipinem 1,25 až 20 mg podávaných jednou nebo dvakrát denně. U dětí od 6 do 12 let a u dospívajících 13-17 let věku byla typická perorální clearance (CL/F) 22,5, respektive 27,4 l/hod u mužského pohlaví a 16,4, respektive 21,3 l/hod u ženského pohlaví. Mezi jednotlivými subjekty byla pozorována značná variabilita v expozici. Data u dětí do 6 let věku jsou omezená.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Aliskiren/hydrochlorothiazid a aliskiren/amlodipin

Neklinické toxikologické studie přípravku Rasitrio nebyly provedeny, protože tyto studie byly provedeny u jednotlivých komponent přípravku.

Profil toxicity kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid a aliskiren/amlodipin byl důkladně charakterizován v rámci předklinických studií. Obě kombinace byly celkově dobře tolerovány u potkanů. Nález z 2- a 13týdenních studií toxicity per os byly konzistentní s těmi pro jednotlivé komponenty.

Aliskiren

Kancerogenní potenciál byl hodnocen ve 2leté studii na potkanech a v 6měsíční studii u transgenních myší. Žádný kancerogenní potenciál nebyl zjištěn. U potkanů byl po dávce 1500 mg/kg/den nalezen jeden adenom tlustého střeva a jeden cékální adenokarcinom, které nebyly statisticky signifikantní. Přestože má aliskiren známou dráždivost, bezpečnostní šíře pro člověka získaná ve studii u zdravých dobrovolníků při dávce 300 mg byla stanovena na 9-11 násobek dle koncentrace ve stolici nebo 6násobek podle koncentrace v mukose ve srovnání s dávkou 250 mg/kg/den v kancerogenní studii u potkanů.

Aliskiren neměl žádný mutagenní potenciál v *in vitro* ani v *in vivo* studiích mutagenity. Tato stanovení zahrnovala testy *in vitro* na bakteriálních a savčích buňkách a *in vivo* stanovení na potkanech.

Studie reprodukční toxicity provedené s aliskirenem neodhalily žádný důkaz embryonální toxicity nebo teratogenity při dávkách do 600 mg/kg/den u potkanů nebo při dávce 100 mg/kg/den u králíků. Fertilita, prenatální ani postnatální vývoj nebyly u potkanů ovlivněny dávkami až do 250 mg/kg/den. Tyto dávky vyvolaly systémovou expozici u potkanů 1 až 4krát vyšší a u králíků 5krát vyšší, než jaká je expozice po maximální doporučené dávce u lidí (300 mg).

Farmakologické studie bezpečnosti neukázaly žádné nežádoucí účinky na centrální nervové, respirační nebo kardiovaskulární funkce. Výsledky toxicity po opakovaném podávání u zvířat odpovídaly známému potenciálu lokální dráždivosti nebo očekávaným farmakologickým účinkům aliskirenu.

Amlodipin

Bezpečnostní údaje pro amlodipin jsou dobře stanoveny, jak klinicky, tak neklinicky.

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkanými (samci) byli léčení amlodipinem besilas po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertolihových buněk.

Kancerogeneze/mutageneze

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné s léčivou látkou související účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

Hydrochlorothiazid

Předklinické hodnocení podporující podání hydrochlorothiazidu lidem zahrnovalo *in vitro* testy genotoxicity, reprodukční toxicity a studie kancerogenity na hlodavcích. Pro hydrochlorothiazid jsou dostupné rozsáhlé klinické údaje, které jsou uvedeny v odpovídajících oddílech.

Hydrochlorothiazid neměl žádné účinky na fertilitu u myši a potkanů obou pohlaví, pokud byly tyto druhy prostřednictvím potravy exponovány dávkám až 100 mg/kg/den, respektive 4 mg/kg/den, před kopulací a během březosti. Tyto dávky hydrochlorothiazidu u myši a potkanů představovaly 19-násobek, respektive 1,5-násobek, maximální doporučené denní dávky u člověka vyjádřené v mg/m². (Kalkulace uvažuje dávku 25 mg/den a pacienta 60 kg.)

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Kros повідon
Povidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastek
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu kalendářní blistry:
2 roky

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu blistry:
2 roky

PA/Alu/PVC – Alu kalendářní blistry:
18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu kalendářní blistry:
Jedno balení obsahuje 14, 28, 56, 98 tablet

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu blistry:
Jedno balení obsahuje 30, 90 tablet
Jednodávkové balení (perforovaný jednodávkový blistr) obsahuje 56x1 tabletu
Vícečetné balení s jednodávkovými blistry (perforovaný jednodávkový blistr) obsahuje 98x1 tabletu
(2 balení po 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu kalendářní blistry:
Jedno balení obsahuje 14, 28, 56 tablet
Vícečetné balení obsahuje 98 tablet (2 balení po 49)

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/730/001-012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. listopad 2011
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle růžová konvexní oválná tableta se zkosenými hranami s vyraženým "LIL" na jedné a "NVR" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rasitrio je indikován k léčbě esenciální hypertenze jako substituční léčba u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je dostatečně upraven po podání kombinace aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu podané současně a ve stejné dávce jako v kombinaci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Rasitrio je jedna tableta denně.

Pacienti užívající aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid ve formě tablet jednotlivých přípravků podávaných ve stejnou denní dobu mohou být převedeni na fixní kombinaci přípravku Rasitrio obsahující stejnou dávku jednotlivých komponent.

Fixní kombinace smí být podána teprve po vytitrování dávky jednotlivých komponent podávaných samostatně a dosažení stálého účinku. Dávkování by mělo být individualizováno a upraveno podle klinické odpovědi pacienta.

Zvláštní populace

Starší pacienti ve věku 65 let a více

Existují důkazy o zvýšeném riziku nežádoucích účinků spojených s hypotenzí u pacientů ve věku 65 let a starších léčených přípravkem Rasitrio. Proto je potřeba zvláštní opatrnosti při podávání přípravku Rasitrio pacientům ve věku 65 let a více.

Doporučená počáteční dávka aliskirenu u této skupiny pacientů je 150 mg. U většiny starších pacientů nevede zvýšení dávky na 300 mg k dalšímu klinicky významnému snížení krevního tlaku.

Starší pacienti ve věku 75 let a více

Velmi omezené údaje o užívání přípravku Rasitrio jsou k dispozici u pacientů ve věku 75 let a starších (viz bod 5.2). Užívání přípravku Rasitrio u pacientů ve věku 75 let a starších by mělo být omezeno na pacienty, u kterých je kontrola krevního tlaku stanovena na volnou kombinaci aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu podávaných současně bez průvodního bezpečnostního rizika, zejména hypotenze. Doporučena je mimořádná opatrnost, zahrnující častější monitorování krevního tlaku (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (zjištěná hodnota glomerulární filtrace (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m², respektive 59-30 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.4 a 5.2). Kvůli obsahu hydrochlorothiazidu je přípravek Rasitrio kontraindikován u pacientů s anurií a u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Současné podání přípravku Rasitrio s blokátory receptorů angiotenzinu II (ARB) nebo s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce jater nebo s progresivním onemocněním jater je při podávání přípravku Rasitrio nutná obezřetnost. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkovací schéma pro amlodipin (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rasitrio u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se polykají celé a zapíjejí se trochou vody. Přípravek Rasitrio se má užívat jednou denně s malým množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Grapefruitová šťáva by neměla být podávána současně s přípravkem Rasitrio (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, na jiné dihydropyridinové deriváty, nebo na jiné látky odvozené od sulfonamidů.
- Anamnéza angioedému v souvislosti s aliskirenem.
- Hereditární nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Anurie.
- Závažná porucha funkce ledvin (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatrémie, hyperkalcémie, symptomatická hyperurikémie a refrakterní hypokalémie.
- Závažná porucha funkce jater.
- Souběžné užívání aliskirenu s cyklosporinem a itraconazolem, dvěma silnými inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), a jinými účinnými inhibitory P-gp (např. chinidin), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).
- Těžká hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Překážka ve výtokové části levé srdeční komory (např. aortální stenóza vysokého stupně).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

V případě silného a přetrvávajícího průjmu musí být léčba přípravkem Rasitrio ukončena (viz bod 4.8).

Při podávání kterýchkoli antihypertenziv může výrazné snížení tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo ischemickou chorobou srdeční vést k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě.

Symptomatická hypotenze se objevovala s vyšší četností u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených přípravkem Rasitrio než u pacientů léčených dvojkombinací aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorothiazid nebo amlodipin/hydrochlorothiazid.

Hypersenzitivní reakce na hydrochlorothiazid se může u pacientů vyskytnout, ale její výskyt je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi nebo astmatem.

Systémový lupus erythematodes

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erythematodes.

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

U citlivých jedinců byly pozorovány hypotenze, synkopa, mozková mrtvice, hyperkalémie a změny funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), zejména v kombinaci s léčivými přípravky, které působí na tento systém (viz bod 5.1). Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron kombinací aliskirenu s inhibítorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorem receptoru pro angiotenzin II (ARB) se proto nedoporučuje. Pokud je současné podávání považováno za absolutně nezbytné, je nutné pečlivé monitorování krevního tlaku, renálních funkcí a hladiny elektrolytů.

Užití aliskirenu v kombinaci s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3).

Geriatrickí pacienti ve věku 65 let a více

Při podávání přípravku Rasitrio pacientům ve věku 65 let a starších je nutná zvýšená opatrnost. Symptomatická hypotenze se objevovala s vyšší četností u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených přípravkem Rasitrio než u pacientů léčených dvojkombinací aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorothiazid nebo amlodipin/hydrochlorothiazid. Pacienti ve věku 65 let a více jsou náchylnější k hypotenzii vyskytující se jako nežádoucí účinek při léčbě přípravkem Rasitrio (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Geriatrickí pacienti ve věku 75 let a více

O užívání přípravku Rasitrio u pacientů ve věku 75 let a starších jsou k dispozici velmi omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti. Doporučena je mimořádná opatrnost, zahrnující častější monitorování krevního tlaku (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Srdeční selhání

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu mají být pacientům s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, neboť mohou zvyšovat riziko vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.

Údaje o kardiovaskulární mortalitě a morbiditě při podávání přípravku Rasitrio pacientům se srdečním selháním nejsou k dispozici (viz bod 5.1).

Aliskiren je nutné užívat s obezřetností u pacientů se srdečním selháním léčených furosemidem nebo torasemidu (viz bod 4.5).

Riziko symptomatické hypotenze

Po zahájení léčby přípravkem Rasitrio by se mohla objevit symptomatická hypotenze v následujících případech:

- Pacienti se značnou objemovou deplecí nebo pacienti s deplecí solí (t.j. ti, kteří užívají vysoké dávky diuretik) nebo
- Kombinované užívání aliskirenu u jiných látek působících na RAAS.

Objemová deplece a deplece solí by měla být upravena před podáním přípravku Rasitrio nebo by léčba měla být zahájena pod přísným lékařským dohledem.

Nerovnováha elektrolytů

Léčba přípravkem Rasitrio se má zahájit pouze po úpravě hypokalémie a hypomagnesémie. Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hypokalémie nebo zhoršit již existující hypokalémii. U pacientů se zvýšenou ztrátou draslíku, například s nefropatiemi se ztrátami solí a prerenálním (kardiogenním) poškozením ledvin, by měla být podávána thiazidová diuretika s opatrností. Pokud se během léčby hydrochlorothiazidem vyvine hypokalémie, má být podávání přípravku Rasitrio přerušeno až do dosažení stabilní korekce hladiny draslíku.

Při užívání thiazidových diuretik se může objevit hypokalemie. Riziko hypokalemie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů a pacientů se souběžnou léčbou kortikosteroidy nebo adrenokortikotropním hormonem (ACTH) (viz body 4.5 a 4.8).

Naopak, po uvedení na trh bylo u aliskirenu pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru, která se může dále zvýšit po současném podání jiných přípravků působících na RAAS nebo po podání nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID). Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Užití aliskirenu v kombinaci s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3, 4.5 a 4.8).

Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hyponatrémie a hypochlorémické alkalózy nebo zhoršit již existující hyponatrémii. Byla pozorována hyponatrémie doprovázená neurologickými příznaky (nevolnost, progresivní dezorientace, apatie). Léčba hydrochlorothiazidem má být zahájena pouze po úpravě již existující hyponatrémie. V případě závažné nebo rychlé hyponatrémie, vyvíjející se během léčby přípravkem Rasitrio, by měla být léčba přerušena, dokud nedojde k normalizaci natrémie.

U všech pacientů léčených thiazidovými diuretiky má být pravidelně monitorována hladina elektrolytů, zejména draslíku, sodíku a hořčíku.

Thiazidy snižují vylučování vápníku močí a mohou způsobit intermitentní a lehké zvýšení vápníku v séru, při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů s hyperkalcémií a má být užíván pouze po korekci jakékoliv předcházející hyperkalcémie. Podávání přípravku Rasitrio má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcémie. Hladiny vápníku v séru je třeba během léčby thiazidy pravidelně monitorovat. Výrazná hyperkalcémie může svědčit o skrytém hyperparathyreoidismu. Před provedením testů na funkci příštítných tělísek musí být podávání thiazidů ukončeno.

Nebylo prokázáno, že by přípravek Rasitrio snižoval nebo předcházel hyponatrémii vyvolané diuretiky. Deficit chloridu je zpravidla mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Porucha funkce ledvin a jejich transplantace

Thiazidová diuretika mohou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vyvolat azotémii. Při léčbě přípravkem Rasitrio je u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučeno pravidelné monitorování sérových elektrolytů včetně draslíku, kreatininu a kyseliny močové. Nejsou zkušenosti s podáváním hypertenzním pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ nebo $1,70$ mg/dl u žen a ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ or $2,00$ mg/dl u mužů a/nebo zjištěná glomerulární filtrace (GFR) < 30 ml/min/1,73 m^2), dialýzou v anamnéze, nefrotickým syndromem nebo renovaskulární hypertenzí. Přípravek Rasitrio je kontraindikován u hypertenzních pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) nebo anurií (viz body 4.2 a 4.3). Úprava dávky není nutná u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin.

Opatrnosti je zapotřebí, stejně tak jako u jiných léčebných přípravků ovlivňujících RAAS, pokud je přípravek Rasitrio podáván v situacích, které mohou vést k poruše ledvin, jako je hypovolemie (např. v důsledku ztráty krve, prudkého nebo dlouhotrvajícího průjmu, dlouhodobého zvracení atd.), onemocnění srdce, jater, diabetes mellitus nebo onemocnění ledvin. Užití aliskirenu v kombinaci s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2). V postmarketingovém sledování bylo zaznamenáno akutní selhání ledvin u rizikových pacientů, léčených aliskirenem, které bylo reverzibilní po ukončení léčby. V případě, že se objeví jakékoli příznaky selhání ledvin, léčba aliskirenem musí být okamžitě ukončena.

U pacientů, kteří v nedávné době podstoupili transplantaci ledvin, nejsou s podáváním přípravku Rasitrio zkušenosti, proto je u těchto pacientů nutná opatrnost.

Porucha funkce jater

Přípravek Rasitrio je kontraindikován u hypertenzních pacientů s závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2). Opatrnosti je zapotřebí při podávání přípravku Rasitrio pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater nebo progresivním onemocněním jater (viz body 4.2 a 5.2).

Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a ACE jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší, dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u jiných vasodilatátorů je při užití amlodipinu u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií indikována zvláštní opatrnost.

Metabolické a endokrinní účinky

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu a triacylglycerolů a kyseliny močové. U pacientů s diabetem může být během léčby přípravkem Rasitrio nutná úprava dávkování insulinu nebo perorálních antidiabetik. Užití přípravku Rasitrio v kombinaci s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus (viz bod 4.3).

S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Rasitrio kontraindikován u symptomatické hyperurikémie (viz bod 4.3). Hydrochlorothiazid může zvýšit sérové hladiny kyseliny močové v důsledku snížené clearance kyseliny močové a může způsobit nebo zhoršit hyperurikémii stejně jako vyvolat dnu u vnímavých pacientů.

Thiazidy snižují vylučování vápníku močí a mohou způsobit intermitentní a lehké zvýšení vápníku v séru, při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů s hyperkalcémií a má být užíván pouze po korekci jakékoliv předcházející hyperkalcémie. Podávání přípravku Rasitrio má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcémie. Hladiny vápníku v séru je třeba během léčby thiazidy pravidelně monitorovat. Výrazná hyperkalcémie může svědčit o skrytém hyperparathyreoidismu. Před provedením testů na funkci příštítných tělísek musí být podávání thiazidů ukončeno.

Stenóza renální arterie

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií týkající se podávání přípravku Rasitrio pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u soliterní ledviny. Nicméně, stejně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém, existuje zvýšené riziko renální insuficience včetně akutního selhání ledvin, jestliže jsou pacienti se stenózou renální arterie léčeni aliskirenem. Proto je nutno u těchto pacientů postupovat s opatrností. Jestliže dojde k selhání ledvin, léčba musí být ukončena.

Anafylaktické reakce a angioedém

Během post-marketingového sledování byly při léčbě aliskirenem pozorovány anafylaktické reakce (viz bod 4.8). U pacientů léčených aliskirenem byl zaznamenán angioedém nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka), stejně tak jako u jiných léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém.

Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných léčivých přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory angiotenzinového receptoru) (viz bod 4.8).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB (viz bod 4.8).

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů predisponovaných k hypersenzitivitě.

U pacientů s angioedémem v anamnéze může být při léčbě aliskirenem zvýšené riziko výskytu angioedému (viz body 4.3 a 4.8). Při předepisování aliskirenu pacientům s angioedémem v anamnéze je nutná obezřetnost a tyto pacienty je nutné během léčby pečlivě sledovat (viz bod 4.8), zejména na začátku léčby.

Jestliže se vyskytnou anafylaktické reakce nebo angioedém, musí být léčba přípravkem Rasitrio okamžitě ukončena a musí být zajištěna vhodná léčba a monitorování stavu do úplného a trvalého vymizení příznaků tohoto onemocnění. Pacienti musí být informováni o nutnosti hlásit lékaři jakékoli známky nasvědčující alergickým reakcím, zejména obtížné dýchání nebo polykání, otok tváří, končetin, očí, rtů nebo jazyka. Jestliže je angioedém doprovázen otokem jazyka, hlasivek nebo hrtanu, musí být podán adrenalin. Dále je nutné provést opatření k udržení průchodnosti dýchacích cest.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby přípravkem Rasitrio objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Akutní glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, sulfonamid, je spojován s charakteristickou reakcí vedoucí k akutní přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Mezi příznaky patří akutní nástup snížené ostrosti zraku nebo bolest očí nastupující obvykle během několika hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčbou je co nejrychlejší zastavení léčby hydrochlorothiazidem. Pokud nitrooční tlak zůstává neupraven, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikovými faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou být dřívější alergie na sulfonamidy nebo penicilin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Informace o interakcích přípravku Rasitrio

Populační farmakokinetická analýza u pacientů s hypertenzí neodhalila žádné klinicky významné změny expozice v rovnovážném stavu (AUC) a C_{\max} aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu v porovnání s odpovídajícími dvojkombinacemi.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu sérového draslíku: Draslík-depleční účinek hydrochlorothiazidu je zmírněn draslík-šetřícím účinkem aliskirenu. Avšak tento očekávaný účinek hydrochlorothiazidu na draslík v séru by mohl být potencován jinými léčivými přípravky doprovázenými ztrátou draslíku a hypokalémií (např. jiná kaliummuretická diuretika, kortikosteroidy, laxativa, adrenokortikotropní hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, G penicilin, deriváty kyseliny salicylové). Naopak, současné podávání jiných látek ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků zvyšujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, heparin) může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současné podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

Léčivé přípravky ovlivněné poruchou koncentrace draslíku v séru: Pokud je přípravek Rasitrio podáván souběžně s léčivými přípravky, které jsou ovlivněny koncentrací draslíku v séru (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se periodické monitorování hladiny draslíku v séru.

Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitorů), acetylsalicylová kyselina, neselektivní NSAID: Stejně jako jiné léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinek aliskirenu. NSAID mohou také oslabit účinek diuretik a antihypertenzní aktivitu hydrochlorothiazidu.

U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti) může aliskiren a hydrochlorothiazid podávaný současně s NSAID vyvolat další zhoršení ledvinných funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je při užívání přípravku Rasitrio s NSAID vyžadována opatrnost, zejména u starších pacientů.

Informace o interakcích aliskirenu

Kontraindikované (viz bod 4.3)

- *Dvojitá blokáda RAAS*

Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u ostatních pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

- *Silné inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)*

Ve studii interakce s jednorázovými dávkami u zdravých osob se ukázalo, že cyklosporin (200 a 600 mg) zvyšuje při dávce aliskirenu 75 mg hladinu aliskirenu C_{\max} přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Zvyšování hladiny může narůstat se zvyšujícími se dávkami aliskirenu. U zdravých dobrovolníků itraconazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5krát a C_{\max} 5,8krát. Z toho důvodu je současné užívání aliskirenu a silných inhibitorů P-gp kontraindikováno (viz bod 4.3).

Nedoporučené (viz bod 4.2)

- *Grapefruitová šťáva*

Podání grapefruitové šťávy společně s aliskirenem mělo za následek pokles AUC a C_{max} aliskirenu. Při současném podání s aliskirenem 150 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 61 % a při současném podání s aliskirenem 300 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 38 %. Toto snížení je pravděpodobně způsobeno tím, že grapefruitová šťáva inhibuje polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu z gastrointestinálního traktu. Proto by kvůli riziku možného terapeutického selhání neměla být grapefruitová šťáva podávána současně s přípravkem Rasitrio.

Nutná obezřetnost při současném podání

- *Interakce P-gp*

V předklinických studiích byl MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) shledán jako hlavní efluxní transportní systém ovlivňující vstřebávání ve střevě a biliární exkreci aliskirenu. Rifampicin, který je induktorem P-gp, snižoval v klinickém hodnocení biologickou dostupnost aliskirenu průměrně o 50%. Jiné induktory P-gp (třezalka tečkovaná) mohou snížit biologickou dostupnost aliskirenu. Ačkoli toto nebylo u aliskirenu studováno, je známo, že P-gp také řídí absorpci různorodých substrátů do tkáně a inhibitory P-gp mohou zvýšit poměr koncentrací mezi tkání a plazmou. Proto mohou inhibitory P-gp více zvyšovat hladiny v tkáních než v plazmě. Potenciál pro lékové interakce v místě P-gp pravděpodobně záleží na stupni inhibice tohoto transportéru.

- *Středně silné inhibitory P-gp*

Současné podávání ketokonazolu (200 mg) nebo verapamilu (240 mg) s aliskirenem (300 mg) vedlo k 76 %, respektive 97 % zvýšení AUC aliskirenu. Za přítomnosti ketokonazolu nebo verapamilu je možné očekávat změny plazmatických hladin aliskirenu v rozmezích, kterých by bylo dosaženo po zdvojnásobení dávky aliskirenu; aliskiren v dávkách až do 600 mg, neboli při dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky, byl v kontrolovaných klinických studiích shledán jako dobře tolerovaný. Předklinické studie naznačují, že souběžné podávání aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinální absorpci aliskirenu a snižují exkreci žlučí. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván spolu s ketokonazolem, verapamilem nebo jinými středně silnými inhibitory P-gp (klarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- *Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku*

Současné podávání jiných látek ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků ovlivňujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, heparin), mohou vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současně podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u ostatních pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

- *Furosemid a torasemid*

Současné perorální podání aliskirenu a furosemidu nemělo vliv na farmakokinetiku aliskirenu, ale snižovalo expozici furosemidu o 20-30% (vliv aliskirenu na furosemid podávaný intramuskulárně nebo intravenózně nebyl zkoumán). Po opakovaných dávkách furosemidu (60 mg/den) podávaných současně s aliskirenem (300 mg/den) pacientům se srdečním selháním došlo ke snížení vylučování sodíku močí a redukci objemu moči během prvních 4 hodin o 31%, respektive 24%, v porovnání se samotným furosemidem. Průměrná hmotnost pacientů současně léčených furosemidem a 300 mg aliskirenu (84,6 kg) byla vyšší než hmotnost pacientů léčených samotným furosemidem (83,4 kg). Menší změny ve farmakokinetice a účinnosti furosemidu byly pozorovány u aliskirenu 150 mg/den.

Dostupné klinické údaje nenaznačují, že při souběžném podávání aliskirenu byly použity vyšší dávky torasemidu. Je známo, že vylučování torasemidu ledvinami je zprostředkováno organickými aniontovými transportéry (OAT). Aliskiren je jen minimálně vylučován ledvinami, a to pouze 0,6% dávky aliskirenu v moči po perorálním podání (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že u aliskirenu bylo prokázáno, že je substrátem pro organický anionty transponující polypeptid 1A2 (OATP1A2) (viz interakce s inhibitory organických anionty transportujících polypeptidů (OATP) je zde potenciál aliskirenu snížit expozici torasemidu v plazmě interferencí do absorpčního procesu.

U pacientů léčených současně aliskirenem a furosemidem per os nebo torasemidem se proto doporučuje sledování účinků furosemidu nebo torasemidu při zahájení léčby a úpravě dávek furosemidu, torasemidu nebo aliskirenu, aby se zabránilo změnám objemu extracelulární tekutiny a možné nadměrné objemové zátěži (viz bod 4.4).

- *Warfarin*

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarinu nebyly hodnoceny.

- *Interakce s potravou*

Potrava (s nízkým nebo vysokým obsahem tuku) značně snížila absorpci aliskirenu (viz bod 4.2).

Bez interakcí

- Léčivé látky, které byly studovány v klinických farmakokinetických studiích a se kterými nebyly nalezeny interakce, byly acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-mononitrát a hydrochlorothiazid.

- Souběžné podávání aliskirenu buď s metforminem (↓27 %), amlodipinem (↑29 %) nebo cimetidinem (↑19 %) mělo za následek změny mezi 20 % a 30 % v C_{max} nebo AUC aliskirenu. Při podávání s atorvastatinem se AUC a C_{max} aliskirenu v rovnovážném stavu zvýšily o 50 %. Souběžné podávání aliskirenu nemělo významný vliv na farmakokinetiku atorvastatinu, metforminu nebo amlodipinu. Výsledkem je zjištění, že pro aliskiren a tyto souběžně podávané léčivé přípravky není nutná úprava dávkování.

- Aliskiren může nepatrně snížit biologickou dostupnost digoxinu a verapamilu.

- *Interakce CYP450*

Aliskiren neinhibuje isoenzymy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Proto se neočekává, že by aliskiren ovlivňoval systémovou expozici látkami, které inhibují nebo indukují tyto enzymy nebo jsou jimi metabolizovány. Aliskiren je jen minimálně metabolizován enzymy cytochromu P450. Interakce v důsledku inhibice nebo indukce isoenzymů CYP450 se proto neočekávají. Nicméně inhibitory CYP3A4 také často ovlivňují P-gp. Proto lze očekávat zvýšenou expozici aliskirenu při souběžném podávání inhibitorů CYP3A4, které také inhibují P-gp (ostatní interakce P-gp viz bod 4.5).

- *Substráty nebo slabé inhibitory P-gp*

Nebyly pozorovány závažné interakce s atenolem, digoxinem, amlodipinem nebo cimetidinem. Pokud je podáván s atorvastatinem (80 mg), AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážném stavu se zvyšuje o 50 %. V experimentu na zvířatech se prokázalo, že P-gp určuje biologickou dostupnost aliskirenu. Induktory P-gp (třezalka, rifampicin) proto mohou biologickou dostupnost aliskirenu snižovat.

- *Inhibitory polypeptidického transportního mechanismu pro organické anionty (OATP)*

Předklinické studie ukázaly, že aliskiren může být substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty. Při současném podání proto existuje možnost interakcí mezi inhibitory OATP a aliskirenem (viz interakce s grapefruitovou šťávou).

Informace o interakcích amlodipinu

Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

Při současném podávání je nutná opatrnost

- *CYP3A inhibitory*

Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

- *Induktory CYP3A4*

Nejsou dostupné žádné údaje o účincích induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné užívání s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést ke snížené plazmatické koncentraci amlodipinu. Proto je třeba amlodipin spolu s induktory CYP3A4 podávat s opatrností.

- *Grapefruitová šťáva*

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku.

- *Dantrolen (infuze)*

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalémií. Z důvodu možného rizika hyperkalémie je nutné se u pacientů se sklonem ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky

- Účinky amlodipinu na snižování krevního tlaku se sčítají s účinky jiných antihypertenziv.

- Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně.

Žádné interakce

- V klinických studiích interakcí neovlivňoval amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu ani cyklosporinu.

Informace o interakcích hydrochlorothiazidu

Při souběžné aplikaci následujících léčivých přípravků s thiazidovými diuretiky může dojít k interakci:

Nedoporučuje se

- *Lithium*

Renální clearance lithia je thiazidy snížena, proto může hydrochlorothiazid zvyšovat riziko toxicity lithia. Souběžné podávání lithia a hydrochlorothiazidu se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace nezbytná, doporučuje se během souběžného podávání pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Při současném podávání je nutná opatrnost

- *Alkohol, barbituráty nebo narkotika*

Současné podání thiazidových diuretik s látkami, které mají vliv na snížení krevního tlaku (např. snížením činnosti sympatické centrální nervové soustavy nebo přímou vasodilací) může potencovat ortostatickou hypotenzi.

- *Amantadin*

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat nežádoucí účinky vyvolané amantadinem.

- *Antidiabetika (např. inzulín a perorální antidiabetika)*

Thiazidy mohou změnit glukózovou toleranci. Úprava dávky antidiabetika může být nezbytná (viz bod 4.4). Metformin by měl být používán pouze s opatrností kvůli riziku laktátové acidózy vyvolané možným funkčním renálním selháním spojeným s hydrochlorothiazidem.

- *Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující motilitu žaludku*

Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku. Naopak se předpokládá, že prokinetika, jako je cisaprid, mohou snížit biologickou dostupnost thiazidových diuretik.

- *Léčivé přípravky používané k léčbě dny*

Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové. Může být zapotřebí zvýšení dávky probenecidu a sulfapyrazonu. Současné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k allopurinolu.

- *Léčivé přípravky, které mohou vyvolat torsades de pointes*

Vzhledem k riziku hypokalémie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností při současném podávání léčivých přípravků, které mohou vyvolat *torsades de pointes*, zejména antiarytmik třídy Ia a III a některých antipsychotik.

- *Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu sodíku*

Hyponatrémické účinky diuretik mohou být zesíleny současným podáním léčivých přípravků jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika, atd. Opatrnost se doporučuje při dlouhodobém podávání těchto léčivých přípravků.

- *Betablokátory a diazoxid*

Současné použití thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykémie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.

- *Iontoměnič*

Absorpce thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, je snížena cholestyraminem nebo kolestipolem. To by mohlo vést k subterapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně střídání dávek hydrochlorothiazidu a poskytnutí tak, že hydrochlorothiazid je podán minimálně 4 hodiny před a 4-6 hodin po podání prysazic, by mělo teoreticky minimalizovat interakci.

- *Vitamin D a soli vápníku*

Podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Souběžné podávání thiazidových diuretik může vést k hyperkalcémii u pacientů se sklonem k hyperkalcémii (např. u hyperparatyreózy, malignity nebo vitamínem D zprostředkovaných stavů) zvýšením tubulární reabsorpce vápníku.

- *Nedepolarizující periferní myorelaxancia*

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek periferních myorelaxancií jako jsou deriváty kurare.

- *Cytotoxické látky*

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosfamid, methotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

- *Digoxin a jiné digitalisové glykosidy*

Thiazidy-indukovaná hypokalémie nebo hypomagnesemie podporují výskyt digitalisem indukovaných srdečních arytmií (viz bod 4.4).

- *Metyldopa*

Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anémie vyskytující se při současném podávání hydrochlorothiazidu a metyldopy.

- *Jodové kontrastní látky*

V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových přípravků. Pacienti by měli být před podáním rehydratováni.

- *Vasopresorické aminy (např. noradrenalin, adrenalin)*

Hydrochlorothiazid může snížit účinky vasopresorických aminů jako je noradrenalin. Klinický význam tohoto účinku je nejasný a není dostatečný k vyloučení jejich užití.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertlním věku/antikoncepce u mužů a žen

Lékaři předepisující Rasitrio by měli ženy ve fertlním věku informovat o potenciálním riziku terapie během těhotenství. Vzhledem k tomu, že přípravek Rasitrio by neměl být podáván ženám, které plánují otěhotnět, je doporučena včasná změna terapie na jiné antihypertenzivum dostatečně dlouho před plánovaným početím.

Těhotenství

Údaje o podávání aliskirenu těhotným ženám nejsou k dispozici. U potkanů a králíků nebyl aliskiren teratogenní (viz bod 5.3). Jiné látky, které působí přímo na renin-angiotenzin-aldosteronový systém však byly dávány do souvislosti s těžkými malformacemi plodu a úmrtím novorozenců. Stejně jako jakýkoli léčivý přípravek, který působí přímo na renin-angiotenzin-aldosteronový systém, aliskiren by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství nebo u žen, které plánují těhotenství, a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru (viz bod 4.3).

Bezpečnost amlodipinu v době těhotenství u člověka nebyla dosud stanovena. Reprodukční studie u potkanů s dávkami 50krát většími než maximální doporučené dávky u člověka neprokázaly kromě opožděného porodu a prodloužené doby porodu žádnou toxicitu (viz bod 5.3). Použití v těhotenství je doporučeno jen v tom případě, že není známa žádná bezpečnější alternativa nebo pokud onemocnění samotné představuje větší riziko pro matku a plod.

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit fetoplacentární perfúzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid by neměl být užíván k léčbě gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie s ohledem na riziko snížení objemu plazmy a placentární hypoperfúze bez příznivého vlivu na průběh onemocnění.

Hydrochlorothiazid by neměl být užíván k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy není možné použít jinou léčbu.

Přípravek Rasitrio by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Rasitrio je během druhého a třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Pokud dojde během terapie ke zjištění těhotenství, léčba přípravkem Rasitrio musí být co nejdříve ukončena.

Kojení

Není známo, zda se aliskiren a/nebo amlodipin vylučují do lidského mateřského mléka. Aliskiren byl vylučován do mléka kojících potkanů.

Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka v malém množství. Thiazidy podávané ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou inhibovat tvorbu mateřského mléka.

Používání přípravku Rasitrio během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Rasitrio používán během kojení, dávky by měly být co možná nejnižší.

Fertilita

Klinické údaje týkající se fertility při použití přípravku Rasitrio nejsou k dispozici.

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermie. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii u potkanů byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3). Fertilita potkanů nebyla při podávání aliskirenu v dávkách až 250 mg/kg/den a hydrochlorothiazidu v dávkách 4 mg/kg/den ovlivněna (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se však musí myslet na to, že při léčbě přípravkem Rasitrio se mohou někdy objevit závratě nebo ospalost.

Amlodipin může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacient užívající amlodipin trpí závratí, ospalostí, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností, může být jeho reakční schopnost snížena.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

Níže uvedený bezpečnostní profil přípravku Rasitrio je založen na klinických studiích provedených s přípravkem Rasitrio a na známých bezpečnostních profilech jednotlivých složek tohoto přípravku, aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu. Informace týkající se bezpečnosti přípravku Rasitrio u pacientů nad 75 let věku jsou omezené.

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými u přípravku Rasitrio jsou hypotenze a závratě. Nežádoucí účinky dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku Rasitrio (aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid) a uvedené v příslušných odstavcích u jednotlivých složek se mohou objevit též u přípravku Rasitrio.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků:

Nežádoucí účinky aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu jsou seřazeny níže podle četnosti výskytu, od nejčastějších, podle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Informace o přípravku Rasitrio

Poruchy nervového systému	
Časté	Závratě
Cévní poruchy	
Časté	Hypotenze
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Periferní edém

Periferní edém je známý, na dávce závislý nežádoucí účinek amlodipinu a byl též hlášen při podávání aliskirenu po uvedení na trh. Incidence periferního edému u přípravku Rasitrio byla v krátkodobých studiích s dvojí aktivní kontrolou 7,1 % v porovnání s 8,0 % u dvojkombinace aliskiren/amlodipin, 4,1 % u dvojkombinace amlodipin/hydrochlorothiazid a 2,0 % u dvojkombinace aliskiren/hydrochlorothiazid.

Incidence nežádoucích účinků s možným vztahem k hypotenzi byla v krátkodobé studii s aktivní kontrolou 4,9 % u přípravku Rasitrio v porovnání s až 3,7 % u dvojkombinací. U pacientů ≥ 65 let věku byla incidence u přípravku Rasitrio 10,2 % v porovnání s až 5,4 % u dvojkombinací.

Doplňkové informace o jednotlivých složkách

Další nežádoucí účinky, které byly již dříve hlášeny při podávání jednotlivých složek přípravku, se mohou při podávání přípravku Rasitrio objevit, přestože nebyly v klinických studiích pozorovány.

Aliskiren

Závažné nežádoucí účinky zahrnují anafylaktické reakce a angioedém, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh a mohou se vyskytnout vzácně (méně než 1 případ na 1000 pacientů). Nejčastějším nežádoucím účinkem byl průjem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků:

Znamé nežádoucí účinky aliskirenu jsou uvedeny v tabulce níže se stejnou konvencí, jaká byla dříve popsána u fixní kombinace.

Přípavek již není registrován

Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Anafylaktické reakce, reakce z přecitlivělosti
Srdeční poruchy	
Časté	Závratě
Méně časté	Palpitace, periferní edém
Cévní poruchy	
Méně časté	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Jaterní poruchy*, žloutenka, hepatitis, jaterní selhání**
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté	Závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně syndromu Stevens Johnson, toxické epidermální nekrolýzy (TEN), reakce sliznice úst, vyrážka, svědění, kopřivka
Vzácné	Angioedém, erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Arthralgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Akutní renální selhání, porucha funkce ledvin
Vyšetření	
Časté	Hyperkalémie
Méně časté	Zvýšené jaterní enzymy
Vzácné	Pokles hemoglobinu, snížený hematokrit, zvýšení krevního kreatininu

*V ojedinělých případech jaterního onemocnění s klinickými příznaky a laboratorními důkazy výraznější poruchy funkce jater.

**Včetně jednoho případu 'fulminantního selhání jater' hlášeného po uvedení na trh, u něhož nemohla být vyloučena příčinná souvislost s aliskirenem.

Popis vybraných nežádoucích účinků.

Během léčby aliskirenem se vyskytl reakce z přecitlivělosti včetně anafylaktických reakcí a angioedému.

V kontrolovaných klinických studiích se angioedém a reakce z přecitlivělosti během léčby aliskirenem objevily vzácně v poměru srovnatelném s placebem nebo komparátory.

Případy angioedému nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka) byly taktéž zaznamenány v postmarketingovém sledování. Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (ACEI nebo ARB).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB.

Po uvedení na trh byly též hlášeny reakce z přecitlivělosti, včetně anafylaktických reakcí (viz bod 4.4).

V případě jakéhokoli příznaku nasvědčujícího reakci z přecitlivělosti/angioedému (zvláště potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otoky obličeje, končetin, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě) musí pacienti přerušit léčbu a kontaktovat lékaře (viz bod 4.4).

Arthralgie byla hlášena po uvedení na trh. V některých případech se objevila jako součást reakce z přecitlivělosti.

V postmarketingovém sledování byly hlášeny poruchy funkce ledvin a případy akutního selhání ledvin u rizikových pacientů (viz bod 4.4).

Laboratorní nálezy: V kontrolovaných klinických studiích byly klinicky relevantní změny standardních laboratorních parametrů dávány do souvislosti s podáváním aliskirenu méně často. V klinických studiích neměl aliskiren u pacientů s hypertenzí klinicky závažné účinky na celkový cholesterol, HDL-C (high density lipoprotein cholesterol), triacylglyceroly nalačno, glukózu nalačno nebo kyselinu močovou.

Hemoglobin a hematokrit: Byl pozorován malý pokles hemoglobinu a hematokritu (průměrný pokles o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových procent). Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu anemie. Tento účinek je možné vidět také u jiných léčebných přípravků působících na RAAS, např. u ACE inhibitorů a blokátorů angiotenzinových receptorů (ARB).

Sérový draslík: Při podání aliskirenu bylo pozorováno zvýšení sérového draslíku, které může být způsobeno současným užitím jiných přípravků působících na RAAS, nebo NSAID. Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

Pediatrická populace: S odvoláním na omezené množství bezpečnostních údajů dostupných z farmakokinetických studií u 39 hypertenzních dětí ve věku 6-17 let léčených aliskirenem lze očekávat podobnou četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků jako u hypertenzivních dospělých. Co se týče ostatních blokátorů RAAS, běžným nežádoucím účinkem u dětí léčených aliskirenem je bolest hlavy.

Amlodipin

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi vzácné	Leukopénie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	Alergické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi vzácné	Hyperglykémie
Psychiatrické poruchy	
Méně časté	Nespavost, změny nálady (včetně úzkosti), deprese
Vzácné	Zmatenost
Poruchy nervového systému	
Časté	Ospalost, bolest hlavy (zvláště na počátku terapie)
Méně časté	Třes, poruchy chuti, synkopy, hypestezie, parestezie
Velmi vzácné	Hypertonus, periferní neuropatie
Poruchy oka	
Méně časté	Poruchy zraku (včetně diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Tinitus
Srdeční poruchy	
Časté	Palpitace
Velmi vzácné	Infarkt myokardu, arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)
Cévní poruchy	
Časté	Návaly horka
Velmi vzácné	Vaskulitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Dušnost, rýma
Velmi vzácné	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Bolesti břicha, nevolnost
Méně časté	Zvracení, dyspepsie, změny stolice (včetně průjmu a zácpy), sucho v ústech
Velmi vzácné	Pankreatitida, gastritida, gingivální hyperplazie
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi vzácné	Hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů (většinou související s cholestázou)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté	Alopecie, purpura, změny barvy kůže, nadměrné pocení, svědění, vyrážka, exantém
Velmi vzácné	Angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté	Otok kotníků
Méně časté	Bolesti kloubů, bolesti svalů, svalové křeče, bolesti zad
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Poruchy močení, noční močení, zvýšená četnost močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	Impotence, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Otoky, únava
Méně časté	Bolest na hrudi, astenie, bolest, malátnost
Vyšetření	
Méně časté	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti

Byly hlášeny výjimečné případy extrapyramidového syndromu.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid byl rozsáhle předepisován mnoho let, často ve vyšších dávkách než jsou obsaženy v přípravku Rasitrio. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů léčených samotnými thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu:

Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné	Trombocytopenie, občas s purpurou
Velmi vzácné	Agranulocytóza, útlum kostní dřeně, hemolytická anémie, leukopenie
Není známo	Aplastická anémie
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	Přecitlivělost
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Hypokalémie
Časté	Hyperurikémie, hypomagnesémie, hyponatrémie
Vzácné	Hyperkalcémie, hyperglykémie, zhoršení metabolického stavu diabetiků
Velmi vzácné	Hypochlorémická alkalóza
Psychiatrické poruchy	
Vzácné	Deprese, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Vzácné	Závratě, boelsti hlavy, parestesie
Poruchy oka	
Vzácné	Poruchy zraku
Není známo	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem
Srdeční poruchy	
Vzácné	Srdeční arytmie
Cevní poruchy	
Časté	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi vzácné	Respirační nedostatečnost (včetně pneumonitidy a plicního edému)
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Snížená chuť k jídlu, mírná nevolnost a zvracení
Vzácné	Abdominální dyskomfort, zácpa, průjem
Velmi vzácné	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Vzácné	Intrahepatální cholestáza, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Kopřivka a další formy vyrážky
Vzácné	Reakce fotosenzitivity
Velmi vzácné	Kožní reakce podobné lupusu erythematodes, reaktivace kožního lupusu erythematodes, nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza
Není známo	Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Není známo	Svalové křeče
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Dysfunkce ledvin, akutní renální selhání
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	Impotence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Není známo	Astenie, horečka
Vyšetření	
Velmi časté	Zvýšení cholesterolu a triacylglycerolů
Vzácné	Glykosurie

4.9 Předávkování

Příznaky

Nejpravděpodobnějším projevem předávkování přípravkem Rasitrio by byla hypotenze související s antihypertenzním účinkem kombinace aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid.

Nejpravděpodobnějším projevem předávkování aliskirenem by byla hypotenze související s jeho antihypertenzním účinkem.

Dostupné údaje naznačují, že předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vasodilataci a možnou reflexní tachykardii. Po podání amlodipinu byla hlášena výrazná a dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku končícího úmrtím.

Předávkování hydrochlorothiazidem je doprovázeno deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie, hyponatremie) a dehydratací vyplývající z nadměrné diurézy. Nejčastějšími projevy a příznaky předávkování je nauzea a ospalost. Hypokalemie může mít za následek svalové spazmy a/nebo akcentované srdeční arytmie související se souběžným užíváním digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmických léčivých přípravků.

Léčba

Při výskytu symptomatické hypotenze po podání přípravku Rasitrio musí být zahájena podpůrná léčba.

Klinicky významná hypotenze způsobená předávkováním amlodipinem vyžaduje aktivní kardiiovaskulární podporu včetně časté monitorace srdečních a dýchacích funkcí, elevace končetin a kontroly cirkulačního objemu a množství vylučované moči.

Pokud není známa žádná kontraindikace, může být pro obnovení cévního tonu a krevního tlaku vhodné podání vazokonstriktoru. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosné pro reverzi účinků blokátorů kalciových kanálů.

V některých případech může být vhodné provést výplach žaludku. Podáním aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům do dvou hodin po požití amlodipinu 10 mg došlo ke snížení absorpce amlodipinu.

Vzhledem k vysokému navázání na proteiny není pravděpodobné, že by amlodipin mohl být odstraněn hemodialýzou.

Ve studii provedené u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin (ESRD) byla clearance aliskirenu prostřednictvím dialýzy nízká (<2 % perorální clearance). Dialýza proto není při předávkování aliskirenem vhodná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky působící na renin-angiotenzinový systém, inhibitory reninu; ATC kód C09XA54

Přípravek Rasitrio kombinuje tři sloučeniny s komplementárními antihypertenzními účinky pro úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí: aliskiren patří do třídy přímých inhibitorů reninu, amlodipin patří do třídy antagonistů kalcia a hydrochlorothiazid do skupiny thiazidových diuretik. V kombinaci konsolidované účinky inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému, vasodilatace vyvolané vápníkovými kanály a vylučování chloridu sodného redukuje krevní tlak ve vyšší míře než odpovídající dvojkombinace.

Kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

U hypertenzivních pacientů podání přípravku Rasitrio jednou denně vyvolalo klinicky významné snížení systolického i diastolického tlaku, které se udrželo po dobu celého 24hodinového dávkovacího intervalu. Větší snížení krevního tlaku u přípravku Rasitrio než u každé z dvojkombinací bylo pozorováno každou hodinu během 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku, včetně časných ranních hodin.

Přípravek Rasitrio byl studován v dvojité zaslepené, randomizované studii s aktivní kontrolou u 1181 pacientů, z nichž 773 bylo klasifikováno jako středně hypertenzivní (msSBP 160-180 mmHg) a 408 jako těžce hypertenzivní (msSBP >180 mmHg) při počátečním vyšetření. Velké množství z těchto pacientů bylo obézních (49 %) a více než 14 % z celé studijní populace mělo diabetes. Během prvních 4 týdnů dvojité zaslepené léčby dostávali pacienti trojkombinaci aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) nebo dvojkombinace aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) a amlodipin/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Po uplynutí 4 týdnů byli pacienti po dobu dalších 4 týdnů dvojité zaslepené léčby forsírovaně titrováni na vyšší dávky kombinace aliskiren/amlodipin/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg a amlodipin/HCTZ 10/25 mg.

V této studii přípravek Rasitrio v dávce 300/10/25 mg vyvolal statisticky významné průměrné snížení krevního tlaku (systolického/diastolického) z počáteční hodnoty 37,9/20,6 mmHg v porovnání s 31,4/18,0 mmHg u kombinace aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid (300/25 mg) a 30,8/17,0 mmHg u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid (10/25 mg) u pacientů se středně těžkou až těžkou hypertenzí. U pacientů s těžkou hypertenzí (SBP \geq 180 mmHg), snížení krevního tlaku z počáteční hodnoty pro přípravek Rasitrio, respektive dvojkombinací, činilo 49,5/22,5 mmHg v porovnání s 38,1/17,6 mmHg u kombinace aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid (300/25 mg) a 39,9/17,8 mmHg u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid (10/25 mg). V podskupině 588 pacientů, ve které byli pacienti nad 65 let zastoupeni vzácně a pacienti nad 75 let velmi vzácně, způsobila kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid (300/10/25 mg) způsobila průměrné snížení systolického/diastolického krevního tlaku 39,7/21,1 mmHg od počáteční hodnoty v porovnání s 31,3/18,74 mmHg pro aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg pro aliskiren/hydrochlorothiazid (300/25 mg) a 29,2/16,4 mmHg pro amlodipin/hydrochlorothiazid (10/25 mg) (podskupinu tvoří pacienti bez aberantní hodnoty, definované jako rozdíl mezi hodnotami systolického krevního tlaku (STK) \geq 10 mmHg na počáteční hodnotě nebo v koncovém bodě. Účinek přípravku Rasitrio byl pozorován již jeden týden po zahájení léčby. Hypotenzivní účinek u pacientů se středně těžkou až těžkou hypertenzí byl nezávislý na věku, pohlaví, rase, tělesné hmotnosti a onemocnění spojeným s nadváhou (metabolický syndrom a diabetes).

Přípravek Rasitrio byl spojen se signifikantním snížením aktivity reninu v plazmě (PRA)(-34 %) z počátečních hodnot, zatímco dvojkombinace amlodipin/hydrochlorothiazid PRA zvyšovala (+170 %). Klinický význam rozdílů v účinku na PRA není v současné době znám.

V 28 až 54týdenní otevřené studii byla účinnost hodnocena jako sekundární cílový parametr a přípravek Rasitrio v dávce 300/10/25 mg průměrně snižoval krevní tlak (systolický/diastolický) o 37,3/21,8 mmHg během 28 až 54 týdnů léčby. Účinek přípravku Rasitrio přetrvával po dobu jednoho roku léčby, bez známek ztráty účinku.

V randomizované, dvojité zaslepené, 36týdenní studii s aktivní kontrolou u starších pacientů, jejichž krevní tlak nebyl kontrolován kombinací aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg), byla další klinicky významná redukce krevního tlaku pozorována v týdnu 36 u pacientů, kteří dostávali přípravek Rasitrio v dávce 300/10/25 mg (od snížení v msSBP/msDBP 15,0/8,6 mmHg v týdnu 22 ke snížení 30,8/14,1 mmHg v týdnu 36).

Přípravek Rasitrio byl podán více než 1155 pacientům v dokončených klinických studiích, včetně 182 pacientů, kterým byl přípravek podáván po dobu jednoho roku nebo déle. Léčba přípravkem Rasitrio byla dobře tolerována v dávkách až 300 mg/10 mg/25 mg s celkovou četností výskytu nežádoucích účinků podobnou odpovídajícím dvojkombinacím, s výjimkou symptomatické hypotenze. Incidence nežádoucích účinků s možným vztahem k hypotenzi byla v krátkodobé studii s aktivní kontrolou 4,9 % u přípravku Rasitrio v porovnání s až 3,7 % u dvojkombinací. U pacientů ≥ 65 let věku byla incidence u přípravku Rasitrio 10,2 % v porovnání s až 5,4 % u dvojkombinací.

Incidence nežádoucích účinků neměla žádný vztah k pohlaví, věku (s výjimkou symptomatické hypotenze), tělesné hmotnosti, rase nebo etnické příslušnosti. Nežádoucí účinky byly zpravidla mírné a přechodné povahy. Velmi omezené údaje o bezpečnosti jsou k dispozici u pacientů nad 75 let věku nebo u pacientů s významnými kardiovaskulárními komorbiditami. K přerušení léčby kvůli klinickým nežádoucím účinkům došlo u 3,6 % pacientů léčených přípravkem Rasitrio v porovnání s 2,4 % u kombinace aliskiren/amlodipin, 0,7 % u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid a 2,7 % u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid.

Aliskiren

Aliskiren je perorálně účinný, nepeptidový, silný a selektivní přímý inhibitor lidského reninu.

Inhibicí enzymu reninu aliskiren inhibuje RAAS v bodě aktivace tím, že blokuje konverzi angiotenzinogenu na angiotenzin I a snižuje hladiny angiotenzinu I a angiotenzinu II. Zatímco ostatní léčivé přípravky, které inhibují RAAS (ACEI a blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB)), působí kompenzační zvýšení reninové aktivity v plazmě (PRA-plasma renin activity), léčba aliskirenem snižuje PRA u pacientů s hypertenzí přibližně o 50 až 80 %. Podobné snížení bylo pozorováno, když byl aliskiren kombinován s jinými antihypertenzními léčivými přípravky. Klinický význam rozdílů v účinku na PRA není v současnosti znám.

Hypertenze

U pacientů s hypertenzí aliskiren podaný jednou denně v dávkách 150 mg a 300 mg vyvolá na dávce závislé snížení jak systolického, tak i diastolického krevního tlaku. Toto snížení přetrvává po celý 24hodinový interval (prospěch přetrvává i v ranních hodinách) s průměrným poměrem mezi horní a dolní hodnotou diastolického tlaku až k 98 % pro dávku 300 mg. 85 až 90 % z maximálního snížení krevního tlaku bylo dosaženo po 2 týdnech podávání. Snížení krevního tlaku přetrvávalo v průběhu dlouhodobé terapie a bylo nezávislé na věku, pohlaví, tělesné hmotnosti a etnické příslušnosti. Aliskiren byl studován u 1864 pacientů ve věku 65 let a starších a u 426 pacientů ve věku 75 let a starších.

Ve studiích, kde byl aliskiren podáván v monoterapii, došlo k srovnatelnému poklesu krevního tlaku s ostatními skupinami antihypertenzních léčivých přípravků, včetně ACEI a ARB. Ve srovnání s diuretiky (hydrochlorothiazid – HCTZ) snížil aliskiren systolický/diastolický krevní tlak o 17,0/12,3 mmHg, HCTZ po dávce 25 mg snížil krevní tlak o 14,4/10,5 mmHg po 12 týdnech léčby.

Jsou dostupné studie s kombinovanou terapií s přidáním aliskirenu k diuretiku hydrochlorothiazidu, blokátoru vápníkových kanálů amlodipinu a k betablokátoru atenololu. Tyto kombinace byly dobře snášeny. Aliskiren vyvolal aditivní účinek na snížení krevního tlaku, pokud byl podáván s hydrochlorothiazidem.

Bezpečnost a účinnost terapie aliskirenem byla porovnávána s terapií ramipilem v 9měsíční non-inferioritní studii u 901 starších pacientů (≥ 65 let) s esenciální systolickou hypertenzí. Aliskiren 150 mg nebo 300 mg denně nebo ramipril 5 mg nebo 10 mg denně byly podávány po dobu 36 týdnů s možnou přídatnou terapií hydrochlorothiazidem (12,5 mg nebo 25 mg) v týdnu 12, a amlodipinem (5 mg nebo 10 mg) v týdnu 22. Během 12 týdnů snížila monoterapie aliskirenem systolický/diastolický krevní tlak o 14,0/5,1 mmHg, v porovnání s 11,6/3,6 mmHg u ramiprilu, což je v souladu s non-inferioritou aliskirenu vůči ramiprilu ve zvoleném dávkování, a rozdíly v systolickém a diastolickém krevním tlaku byly statisticky významné. Snášenlivost byla porovnatelná v obou léčebných ramenech, nicméně u ramiprilu byl v porovnání s aliskirenem mnohem častěji hlášen kašel (14,2 % vs. 4,4 %), zatímco u aliskirenu byl v porovnání s ramipilem častější průjem (6,6 % vs. 5,0 %).

V 8týdenní studii u 754 hypertenzních geriatrických pacientů ve věku 65 let nebo starších a geriatrických pacientů ve věku 75 let nebo starších (30 %) aliskiren v dávkách 75 mg, 150 mg a 300 mg poskytoval statisticky významné superiorní snížení krevního tlaku (systolický a diastolický) v porovnání s placebem. Žádné další snížení krevního tlaku nebylo zaznamenáno po dávce 300 mg ve srovnání s dávkou 150 mg aliskirenu. Všechny tři dávky byly dobře tolerovány jak u starších, tak u velmi starých pacientů.

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn hypotenzní účinek po podání první dávky ani vliv na srdeční frekvenci. Excesivní snížení krevního tlaku bylo pozorováno méně často (0,1 %) u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených monoterapií aliskirenem. Hypotenze byla také méně častá (< 1 %) v průběhu kombinované terapie s jinými antihypertenzivními léčivými přípravky. Po skončení terapie se krevní tlak v průběhu několika týdnů postupně vrátil k výchozím hodnotám bez známek rebound efektu u krevního tlaku a PRA.

V 36týdenní studii s 820 pacienty s ischemickou dysfunkcí levé komory srdeční nebyly při podávání aliskirenu zjištěny žádné změny v komorové přestavbě (hodnoceno pomocí endsystolického objemu levé komory) ve srovnání s placebem při současném pokračování v předchozí léčbě.

Kombinované incidence kardiovaskulárních úmrtí, hospitalizací pro srdeční selhání, opakovaných srdečních infarktů, cévních mozkových příhod a náhlých úmrtí s resuscitací byl podobný jak ve skupině, které byl podáván aliskiren, tak ve skupině, které bylo podáváno placebo. Ve skupině, které byl podáván aliskiren byl však vyšší výskyt hyperkalémie, hypotenze a poruchy funkce ledvin ve srovnání se skupinou užívající placebo.

Aliskiren byl hodnocen z pohledu kardiovaskulárního a/nebo renálního prospěchu v dvojité zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii u 8 606 pacientů s diabetem typu 2 a chronickým onemocněním ledvin (proteinurie a/nebo GFR < 60 ml/min/1,73 m²) s nebo bez kardiovaskulární choroby. Krevní tlak byl u většiny pacientů dobře kontrolován před zahájením léčby. Primárním cílem parametrem účinnosti byly složené kardiovaskulární a renální komplikace.

V této studii byl aliskiren 300 mg porovnáván s placebem jako doplněk standardní léčby, která zahrnovala buď inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor angiotenzinového receptoru. Tato studie byla ukončena předčasně, protože přínos aliskirenu u účastníků studie byl nepravděpodobný. Výsledky studie naznačily poměr rizika pro primární cíl 1,11 ve prospěch placeba (95 % interval spolehlivosti: 1,00, 1,23, oboustranné $p=0,05$). Navíc byl u aliskirenu v porovnání s placebem pozorován zvýšený výskyt nežádoucích příhod (37,9 % oproti 30,2 %). Zejména se zvýšila četnost renální dysfunkce (14,0 % oproti 12,1 %), hyperkalémie (38,9 % oproti 28,8 %), příhod se vztahem k hypotenzi (19,7 % oproti 16,2 %) a rozhodných parametrů mozkové mrtvice (3,4 % oproti 2,6 %). Zvýšená četnost mozkové mrtvice byla vyšší u pacientů s renální nedostatečností.

Účinek aliskirenu na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu není v současnosti znám.

V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o dlouhodobé účinnosti aliskirenu u pacientů se srdečním selháním (viz bod 4.4).

Srdeční elektrofyziologie

Nebyl hlášen žádný efekt na QT interval v randomizované dvojité zaslepené, placebem a aktivní látkou kontrolované studii, za použití standardní a Holterovy elektrokardiografie.

Amlodipin

Amlodipinová složka přípravku Rasitrio inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku. Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak i na nedihydropyridinová vazebná místa.

Kontrakce srdečního svalu a hladkého svalstva cév jsou závislé na přestupu extracelulárních iontů vápníku do těchto buněk přes specifické iontové kanály.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vasodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vesoje a vleže. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působí terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence, zvýšení rychlosti glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Stejně jako u ostatních blokátorů kalciových kanálů bylo hemodynamickými měřeními srdeční funkce v klidu nebo během zátěže (nebo při kardiostimulaci) u pacientů léčených amlodipinem s normální ventrikulární funkcí obvykle demonstrováno malé zvýšení srdečního indexu bez signifikantního vlivu na dp/dt nebo na koncový diastolický tlak v levé komoře nebo na objem. V hemodynamických studiích nebyl amlodipin doprovázen negativním inotropním účinkem, pokud byl podáván v rozmezí terapeutických dávek zdravým zvířatům a lidem, i když byl lidem současně podáván s betablokátory.

Amlodipin nepůsobil změnu funkce sinoatriálního uzlu ani atrioventrikulárního přenosu u zdravých zvířat nebo lidí. V klinických studiích, ve kterých byl amlodipin aplikován v kombinaci s betablokátory pacientům s hypertenzí nebo anginou pectoris, nebyly pozorovány nežádoucí účinky na elektrokardiografické parametry.

Bylo prokázáno, že amlodipin má pozitivní klinické účinky u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vazospastickou anginou pectoris a angiograficky prokázaným koronárním cévním onemocněním.

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu by měly být u pacientů s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, neboť mohou zvyšovat riziko budoucího vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.

Podávání u pacientů s hypertenzí

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie zaměřená na morbiditu a mortalitu, zvaná Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), byla provedena pro srovnání dvou novějších možností léčby mírné nebo středně těžké hypertenze: amlodipinu 2,5-10 mg/den (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10-40 mg/den (ACE-inhibitor) jako terapií první linie namísto podávání thiazidových diuretik, s chlorthalidonem 12,5-25 mg/denně.

Bylo randomizováno celkem 33357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let a starší, kteří byli sledováni průměrně po dobu 4,9 let. Tito pacienti vykazovali navíc ještě minimálně jeden rizikový faktor koronárního srdečního onemocnění, jako: předchozí infarkt myokardu či cévní mozková příhoda (>6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiná prokázaná kardiovaskulární onemocnění aterosklerotického původu (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), hladiny HDL-cholesterolu <35 mg/dl nebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofie levé srdeční komory diagnostikovaná na elektrokardiogramu nebo echokardiogramu (20,9 %) nebo kouření (21,9 %).

Primárním cílovým parametrem byl složený parametr fatálního koronárního onemocnění nebo nefatálního infarktu myokardu. V primárním cílovém parametru nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu: poměr rizika (risk ratio - RR) 0,98 95 % CI (0,90-1,07) p=0,65. V sekundárních cílových parametrech byla incidence srdečního selhání (součást složeného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené chlorthalidonem (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52] p<0,001). V mortalitě z důvodu všech kauzalit však nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochlorothiazid

Primárním místem působení thiazidových diuretik v ledvinách je distální tubulus. Bylo prokázáno, že v kůře ledvin je receptor s vysokou afinitou, jako primární vazebné místo pro působení thiazidových diuretik a inhibici transportu NaCl v distálním tubulu. Mechanismus účinku thiazidových diuretik spočívá v inhibici společného nosiče (symporter) Na⁺Cl⁻ kompetitivně Cl⁻ místa, a tím je ovlivněn mechanismus reabsorpce elektrolytů: dochází přímo ke zvýšení vylučování sodíku a chloridů, přibližně ve stejném rozsahu, a nepřímo tímto diuretickým působením ke snížení plazmatického objemu s následným zvýšením plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu, ztráty draslíku močí a snížením hladiny draslíku v séru.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rasitrio u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci esenciální hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

Po perorálním podání tablety fixní kombinace aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu, byly dosaženy maximální koncentrace aliskirenu během 1-2 hodin, amlodipinu během 8 hodin a hydrochlorothiazidu během 2-3 hodin. Rychlost a rozsah absorpce aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu po podání tablety fixní kombinace jsou podobné jako po podání tablet jednotlivých přípravků.

Výsledky studie vlivu potravy s použitím standardní potravy s vysokým obsahem tuku prokázaly u tablet fixní kombinace 300/10/25 mg, že potrava snížila rychlost a rozsah absorpce aliskirenu z tablet fixní kombinace v podobném rozsahu jako u monoterapie aliskirenem. Potrava neměla vliv na farmakokinetiku amlodipinu nebo hydrochlorothiazidu v tabletách fixní kombinace.

Aliskiren

Absorpce

Po perorálním podání bylo vrcholové koncentrace aliskirenu v plazmě dosaženo za 1-3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost aliskirenu je přibližně 2-3 %. Potrava s vysokým obsahem tuku snižuje C_{max} o 85 % a AUC o 70 %. V rovnovážném stavu snižuje potrava s nízkým obsahem tuku u pacientů s hypertenzí C_{max} o 76 % a AUC o 67 %. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo v průběhu 5-7 dnů při podávání jednou denně a ustálený stav je přibližně dvakrát vyšší než po podání počáteční dávky.

Distribuce v organismu

Po intravenózním podání byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 135 l, což značí, že aliskiren se extenzivně distribuuje do extravaskulárního prostoru. Vazba aliskirenu na plazmatické proteiny je střední (47-51 %) a není závislá na koncentraci.

Biotransformace a eliminace z organismu

Průměrný poločas vylučování je přibližně 40 hodin (rozmezí 34-41 hodin). Aliskiren je převážně vylučován stolicí v nezměněné formě (78 %). Z celkové perorální dávky je přibližně 1,4 % metabolizováno. Za tento metabolismus je odpovědný enzym CYP3A4. Po perorálním podání je přibližně 0,6 % z podané dávky nalezeno v moči. Po intravenózním podání je průměrná plazmatická clearance přibližně 9 l za hodinu.

Linearita

Expozice aliskirenu vzrůstá více než je proporcionální zvýšené dávce. Po jednorázovém podání dávky v rozmezí 75 až 600 mg vedlo 2násobné zvýšení dávky k ~2,3 a 2,6násobnému zvýšení AUC a C_{max} . Nelinearita může být v rovnovážném stavu více zřetelná. Mechanismus odpovědný za odchytku od linearity nebyl identifikován. Možným mechanismem je saturace transportérů v místě absorpce nebo v oblasti hepatobiliární clearance.

Pediatrická populace

Ve farmakokinetické studii u 39 hypertenzních dětí léčených aliskirenem (ve věku 6-17 let) byla podávána denní dávka 2 mg/kg nebo 6 mg/kg aliskirenu ve formě granulí (3,125 mg), farmakokinetické parametry byl podobné těm u dospělých. Dostupné údaje nenaznačují, že by věk, tělesná hmotnost nebo pohlaví měly jakýkoli významný vliv na systémovou expozici aliskirenu (viz bod 4.2).

Amlodipin

Absorpce

Po perorální aplikaci terapeutické dávky samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6 až 12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla stanovena mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce v organismu

Distribuční objem je přibližně 21 kg. *In vitro* studie s amlodipinem ukázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího léku je vázáno na plazmatické proteiny.

Biotransformace a eliminace z organismu

Amlodipin je intenzivně (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neaktivní metabolity, z nichž 10 % původní sloučeniny a 60 % metabolitů je vylučováno močí.

Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7-8 dnů.

Linearita

V terapeutickém rozmezí dávek mezi 5 mg a 10 mg vykazuje amlodipin lineární farmakokinetiku.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Po perorálním podání dávky je absorpce hydrochlorothiazidu rychlá (T_{max} přibližně 2 h).

Vliv jídla na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má minimální klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu po perorálním podání je 70%.

Distribuce v organismu

Zdánlivý distribuční objem je 4-8 l/kg. Cirkulující hydrochlorothiazid se váže na bílkoviny séra (40-70 %), převážně na sérový albumin. Hydrochlorothiazid se také kumuluje v erytrocytech, přibližně na 3násobek hladiny v plazmě.

Biotransformace a eliminace z organismu

Hydrochlorothiazid se vylučuje převážně v nezměněné formě. Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem průměrně 6-15 hodin v terminální eliminační fázi. Při opakovaném podávání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu a pokud je podáván jednou denně, je kumulace minimální. Více než 95% absorbované dávky je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní tubulární sekrece.

Linearita

Zvýšení průměru AUC je lineární a dávkově proporcionální v terapeutickém rozmezí dávek.

Zvláštní populace

Přípravek Rasitrio je účinný antihypertenzní léčba podávaná jednou denně u dospělých pacientů, nezávisle na pohlaví, věku, tělesné hmotnosti a etnické příslušnosti.

Porucha funkce ledvin

Kvůli hydrochlorothiazidové složce je přípravek Rasitrio kontraindikován u pacientů s anurií nebo se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.4 a 4.2).

Farmakokinetika aliskirenu byla stanovována u pacientů s různým stupněm nedostatečnosti ledvin. Relativní AUC a C_{max} aliskirenu po jednorázovém podání v ustáleném stavu byly u pacientů s poruchou funkce ledvin v rozmezí 0,8 až 2násobku hladin zdravých jedinců. Tyto změny však nekorelovaly se závažností poškození funkce ledvin. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin není nutná úprava iniční dávky aliskirenu (viz body 4.2 a 4.4). Aliskiren se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin. Jednorázové podání aliskirenu v dávce 300 mg per os bylo spojeno s velmi malými změnami farmakokinetiky aliskirenu (změna C_{max} méně než 1,2násobná; zvýšení AUC až 1,6násobné) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Načasování hemodialýzy farmakokinetiku aliskirenu u ESRD pacientů významně neovlivnilo. Proto, pokud je podáván aliskiren u hemodialyzovaných ESRD pacientů považováno za nezbytné, nemá úprava dávky u těchto pacientů opodstatnění. Nicméně podávání aliskirenu se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poškozením ledvin.

Jak se dá předpokládat pro látku, která je vylučována téměř výlučně ledvinami, má funkce ledvin významný vliv na kinetiku hydrochlorothiazidu. Při poruše funkce ledvin je zvýšená průměrná maximální plazmatická hladina a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu a exkrece močí je snížena. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 3násobné zvýšení hodnoty AUC hydrochlorothiazidu. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 8násobné zvýšení hodnoty AUC.

Porucha funkce jater

Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu nebyla u pacientů s mírným až závažným jaterním onemocněním signifikantně ovlivněna. Proto není u pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce jater nutná úprava počáteční dávky aliskirenu.

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené údaje. U pacientů s jaterní insuficiencí byla snížena clearance amlodipinu, což mělo za následek zvýšení AUC o 40-60 %. Proto je u pacientů s poškozením jater nutná opatrnost.

Geriatrickí pacienti

Údaje o systémové expozici po podání přípravku Rasitrio geriatrickým pacientům nejsou k dispozici. Při samostatném podání byla AUC aliskirenu u geriatrických osob (>65 let) o 50 % vyšší než u mladších osob. Doba do dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u starších i mladších jedinců. Clearance amlodipinu má u geriatrických pacientů tendenci se snižovat s následným nárůstem AUC a prodloužením eliminačního poločasu. Proto je při podávání přípravku Rasitrio pacientům ve věku 65 let a více doporučena zvláštní pozornost, a u pacientů ve věku 75 let a více mimořádná pozornost (viz body 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších pacientů ve srovnání s mladými dobrovolníky. K dispozici nejsou specifická data o účinku hydrochlorothiazidu u starších pacientů.

Pediatrická populace (do 18 let věku)

Farmakokinetika přípravku Rasitrio nebyla studována. Populační farmakokinetická studie byla provedena u 74 hypertenzivních dětí ve věku od 1 do 17 let (s 34 pacienty ve věku 6 až 12 let a 28 pacienty ve věku 13 až 17 let) léčených amlodipinem 1,25 až 20 mg podávaných jednou nebo dvakrát denně. U dětí od 6 do 12 let a u dospívajících 13-17 let věku byla typická perorální clearance (CL/F) 22,5, respektive 27,4 l/hod u mužského pohlaví a 16,4, respektive 21,3 l/hod u ženského pohlaví. Mezi jednotlivými subjekty byla pozorována značná variabilita v expozici. Data u dětí do 6 let věku jsou omezená.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Aliskiren/hydrochlorothiazid a aliskiren/amlodipin

Neklinické toxikologické studie přípravku Rasitrio nebyly provedeny, protože tyto studie byly provedeny u jednotlivých komponent přípravku.

Profil toxicity kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid a aliskiren/amlodipin byl důkladně charakterizován v rámci předklinických studií. Obě kombinace byly celkově dobře tolerovány u potkanů. Nález z 2- a 13týdenních studií toxicity per os byly konzistentní s těmi pro jednotlivé komponenty.

Aliskiren

Kancerogenní potenciál byl hodnocen ve 2leté studii na potkanech a v 6měsíční studii u transgenních myší. Žádný kancerogenní potenciál nebyl zjištěn. U potkanů byl po dávce 1500 mg/kg/den nalezen jeden adenom tlustého střeva a jeden cékální adenokarcinom, které nebyly statisticky signifikantní. Přestože má aliskiren známou dráždivost, bezpečnostní šíře pro člověka získaná ve studii u zdravých dobrovolníků při dávce 300 mg byla stanovena na 9-11 násobek dle koncentrace ve stolici nebo 6násobek podle koncentrace v mukose ve srovnání s dávkou 250 mg/kg/den v kancerogenní studii u potkanů.

Aliskiren neměl žádný mutagenní potenciál v *in vitro* ani v *in vivo* studiích mutagenity. Tato stanovení zahrnovala testy *in vitro* na bakteriálních a savčích buňkách a *in vivo* stanovení na potkanech.

Studie reprodukční toxicity provedené s aliskirenem neodhalily žádný důkaz embryonální toxicity nebo teratogenity při dávkách do 600 mg/kg/den u potkanů nebo při dávce 100 mg/kg/den u králíků. Fertilita, prenatální ani postnatální vývoj nebyly u potkanů ovlivněny dávkami až do 250 mg/kg/den. Tyto dávky vyvolaly systémovou expozici u potkanů 1 až 4krát vyšší a u králíků 5krát vyšší, než jaká je expozice po maximální doporučené dávce u lidí (300 mg).

Farmakologické studie bezpečnosti neukázaly žádné nežádoucí účinky na centrální nervové, respirační nebo kardiovaskulární funkce. Výsledky toxicity po opakovaném podávání u zvířat odpovídaly známému potenciálu lokální dráždivosti nebo očekávaným farmakologickým účinkům aliskirenu.

Amlodipin

Bezpečnostní údaje pro amlodipin jsou dobře stanoveny, jak klinicky, tak neklinicky.

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkanými samci byli léčení amlodipinem besilas po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertolihových buněk.

Kancerogeneze/mutageneze

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné s léčivou látkou související účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

Hydrochlorothiazid

Předklinické hodnocení podporující podání hydrochlorothiazidu lidem zahrnovalo *in vitro* testy genotoxicity, reprodukční toxicity a studie kancerogenity na hlodavcích. Pro hydrochlorothiazid jsou dostupné rozsáhlé klinické údaje, které jsou uvedeny v odpovídajících oddílech.

Hydrochlorothiazid neměl žádné účinky na fertilitu u myši a potkanů obou pohlaví, pokud byly tyto druhy prostřednictvím potravy exponovány dávkám až 100 mg/kg/den, respektive 4 mg/kg/den, před kopulací a během březosti. Tyto dávky hydrochlorothiazidu u myši a potkanů představovaly 19-násobek, respektive 1,5-násobek, maximální doporučené denní dávky u člověka vyjádřené v mg/m². (Kalkulace uvažuje dávku 25 mg/den a pacienta 60 kg.)

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Krospovidon
Povidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastek
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu kalendářní blistry:
2 roky

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu blistry:
2 roky

PA/Alu/PVC – Alu kalendářní blistry:
18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu kalendářní blistry:
Jedno balení obsahuje 14, 28, 56, 98 tablet

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu blistry:
Jedno balení obsahuje 30, 90 tablet

Jednodávkové balení (perforovaný jednodávkový blistr) obsahuje 56x1 tabletu

Vícečetné balení s jednodávkovými blistry (perforovaný jednodávkový blistr) obsahuje 98x1 tabletu
(2 balení po 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu kalendářní blistry:
Jedno balení obsahuje 14, 28, 56 tablet
Vícečetné balení obsahuje 98 tablet (2 balení po 49)

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/730/013-024

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. listopad 2011
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Slabě oranžovo-hnědá konvexní oválná tableta se zkosenými hranami s vyraženým "OIO" na jedné a "NVR" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rasitrio je indikován k léčbě esenciální hypertenze jako substituční léčba u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je dostatečně upraven po podání kombinace aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu podané současně a ve stejné dávce jako v kombinaci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Rasitrio je jedna tableta denně.

Pacienti užívající aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid ve formě tablet jednotlivých přípravků podávaných ve stejnou denní dobu mohou být převedeni na fixní kombinaci přípravku Rasitrio obsahující stejnou dávku jednotlivých komponent.

Fixní kombinace smí být podána teprve po vytitrování dávky jednotlivých komponent podávaných samostatně a dosažení stálého účinku. Dávkování by mělo být individualizováno a upraveno podle klinické odpovědi pacienta.

Zvláštní populace

Starší pacienti ve věku 65 let a více

Existují důkazy o zvýšeném riziku nežádoucích účinků spojených s hypotenzí u pacientů ve věku 65 let a starších léčených přípravkem Rasitrio. Proto je potřeba zvláštní opatrnosti při podávání přípravku Rasitrio pacientům ve věku 65 let a více.

Doporučená počáteční dávka aliskirenu u této skupiny pacientů je 150 mg. U většiny starších pacientů nevede zvýšení dávky na 300 mg k dalšímu klinicky významnému snížení krevního tlaku.

Starší pacienti ve věku 75 let a více

Velmi omezené údaje o užívání přípravku Rasitrio jsou k dispozici u pacientů ve věku 75 let a starších (viz bod 5.2). Užívání přípravku Rasitrio u pacientů ve věku 75 let a starších by mělo být omezeno na pacienty, u kterých je kontrola krevního tlaku stanovena na volnou kombinaci aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu podávaných současně bez průvodního bezpečnostního rizika, zejména hypotenze. Doporučena je mimořádná opatrnost, zahrnující častější monitorování krevního tlaku (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (zjištěná hodnota glomerulární filtrace (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m², respektive 59-30 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.4 a 5.2). Kvůli obsahu hydrochlorothiazidu je přípravek Rasitrio kontraindikován u pacientů s anurií a u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Současné podání přípravku Rasitrio s blokátory receptorů angiotenzinu II (ARB) nebo s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce jater nebo s progresivním onemocněním jater je při podávání přípravku Rasitrio nutná obezřetnost. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkovací schéma pro amlodipin (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rasitrio u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se polykají celé a zapíjejí se trochou vody. Přípravek Rasitrio se má užívat jednou denně s malým množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Grapefruitová šťáva by neměla být podávána současně s přípravkem Rasitrio (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, na jiné dihydropyridinové deriváty, nebo na jiné látky odvozené od sulfonamidů.
- Anamnéza angioedému v souvislosti s aliskirenem.
- Hereditární nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Anurie.
- Závažná porucha funkce ledvin (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatrémie, hyperkalcémie, symptomatická hyperurikémie a refrakterní hypokalémie.
- Závažná porucha funkce jater.
- Souběžné užívání aliskirenu s cyklosporinem a itraconazolem, dvěma silnými inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), a jinými účinnými inhibitory P-gp (např. chinidin), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).
- Těžká hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Překážka ve výtokové části levé srdeční komory (např. aortální stenóza vysokého stupně).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

V případě silného a přetrvávajícího průjmu musí být léčba přípravkem Rasitrio ukončena (viz bod 4.8).

Při podávání kterýchkoli antihypertenziv může výrazné snížení tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo ischemickou chorobou srdeční vést k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě.

Symptomatická hypotenze se objevovala s vyšší četností u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených přípravkem Rasitrio než u pacientů léčených dvojkombinací aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorothiazid nebo amlodipin/hydrochlorothiazid.

Hypersenzitivní reakce na hydrochlorothiazid se může u pacientů vyskytnout, ale její výskyt je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi nebo astmatem.

Systémový lupus erythematodes

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erythematodes.

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

U citlivých jedinců byly pozorovány hypotenze, synkopa, mozková mrtvice, hyperkalémie a změny funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), zejména v kombinaci s léčivými přípravky, které působí na tento systém (viz bod 5.1). Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron kombinací aliskirenu s inhibítorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorem receptoru pro angiotenzin II (ARB) se proto nedoporučuje. Pokud je současné podávání považováno za absolutně nezbytné, je nutné pečlivé monitorování krevního tlaku, renálních funkcí a hladiny elektrolytů.

Užití aliskirenu v kombinaci s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3).

Geriatrickí pacienti ve věku 65 let a více

Při podávání přípravku Rasitrio pacientům ve věku 65 let a starších je nutná zvýšená opatrnost. Symptomatická hypotenze se objevovala s vyšší četností u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených přípravkem Rasitrio než u pacientů léčených dvojkombinací aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorothiazid nebo amlodipin/hydrochlorothiazid. Pacienti ve věku 65 let a více jsou náchylnější k hypotenzii vyskytující se jako nežádoucí účinek při léčbě přípravkem Rasitrio (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Geriatrickí pacienti ve věku 75 let a více

O užívání přípravku Rasitrio u pacientů ve věku 75 let a starších jsou k dispozici velmi omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti. Doporučena je mimořádná opatrnost, zahrnující častější monitorování krevního tlaku (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Srdeční selhání

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu mají být pacientům s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, neboť mohou zvyšovat riziko vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.

Údaje o kardiovaskulární mortalitě a morbiditě při podávání přípravku Rasitrio pacientům se srdečním selháním nejsou k dispozici (viz bod 5.1).

Aliskiren je nutné užívat s obezřetností u pacientů se srdečním selháním léčených furosemidem nebo torasemidem (viz bod 4.5).

Riziko symptomatické hypotenze

Po zahájení léčby přípravkem Rasitrio by se mohla objevit symptomatická hypotenze v následujících případech:

- Pacienti se značnou objemovou deplecí nebo pacienti s deplecí solí (t.j. ti, kteří užívají vysoké dávky diuretik) nebo
- Kombinované užívání aliskirenu u jiných látek působících na RAAS.

Objemová deplece a deplece solí by měla být upravena před podáním přípravku Rasitrio nebo by léčba měla být zahájena pod přísným lékařským dohledem.

Nerovnováha elektrolytů

Léčba přípravkem Rasitrio se má zahájit pouze po úpravě hypokalémie a hypomagnesémie. Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hypokalémie nebo zhoršit již existující hypokalémii. U pacientů se zvýšenou ztrátou draslíku, například s nefropatiemi se ztrátami solí a prerenálním (kardiogenním) poškozením ledvin, by měla být podávána thiazidová diuretika s opatrností. Pokud se během léčby hydrochlorothiazidem vyvine hypokalémie, má být podávání přípravku Rasitrio přerušeno až do dosažení stabilní korekce hladiny draslíku.

Při užívání thiazidových diuretik se může objevit hypokalemie. Riziko hypokalemie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů a pacientů se souběžnou léčbou kortikosteroidy nebo adrenokortikotropním hormonem (ACTH) (viz body 4.5 a 4.8).

Naopak, po uvedení na trh bylo u aliskirenu pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru, která se může dále zvýšit po současném podání jiných přípravků působících na RAAS nebo po podání nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID). Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Užití aliskirenu v kombinaci s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3, 4.5 a 4.8).

Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hyponatrémie a hypochlorémické alkalózy nebo zhoršit již existující hyponatrémii. Byla pozorována hyponatrémie doprovázená neurologickými příznaky (nevolnost, progresivní dezorientace, apatie). Léčba hydrochlorothiazidem má být zahájena pouze po úpravě již existující hyponatrémie. V případě závažné nebo rychlé hyponatrémie, vyvíjející se během léčby přípravkem Rasitrio, by měla být léčba přerušena, dokud nedojde k normalizaci natrémie.

U všech pacientů léčených thiazidovými diuretiky má být pravidelně monitorována hladina elektrolytů, zejména draslíku, sodíku a hořčíku.

Thiazidy snižují vylučování vápníku močí a mohou způsobit intermitentní a lehké zvýšení vápníku v séru, při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů s hyperkalcémií a má být užíván pouze po korekci jakékoliv předcházející hyperkalcémie. Podávání přípravku Rasitrio má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcémie. Hladiny vápníku v séru je třeba během léčby thiazidy pravidelně monitorovat. Výrazná hyperkalcémie může svědčit o skrytém hyperparathyreoidismu. Před provedením testů na funkci příštítných tělísek musí být podávání thiazidů ukončeno.

Nebylo prokázáno, že by přípravek Rasitrio snižoval nebo předcházel hyponatrémii vyvolané diuretiky. Deficit chloridu je zpravidla mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Porucha funkce ledvin a jejich transplantace

Thiazidová diuretika mohou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vyvolat azotémii. Při léčbě přípravkem Rasitrio je u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučeno pravidelné monitorování sérových elektrolytů včetně draslíku, kreatininu a kyseliny močové. Nejsou zkušenosti s podáváním hypertenzním pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ nebo $1,70$ mg/dl u žen a ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ or $2,00$ mg/dl u mužů a/nebo zjištěná glomerulární filtrace (GFR) < 30 ml/min/1,73 m^2), dialýzou v anamnéze, nefrotickým syndromem nebo renovaskulární hypertenzí. Přípravek Rasitrio je kontraindikován u hypertenzních pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) nebo anurií (viz body 4.2 a 4.3). Úprava dávky není nutná u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin.

Opatrnosti je zapotřebí, stejně tak jako u jiných léčebných přípravků ovlivňujících RAAS, pokud je přípravek Rasitrio podáván v situacích, které mohou vést k poruše ledvin, jako je hypovolemie (např. v důsledku ztráty krve, prudkého nebo dlouhotrvajícího průjmu, dlouhodobého zvracení atd.), onemocnění srdce, jater, diabetes mellitus nebo onemocnění ledvin. Užití aliskirenu v kombinaci s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2). V postmarketingovém sledování bylo zaznamenáno akutní selhání ledvin u rizikových pacientů, léčených aliskirenem, které bylo reverzibilní po ukončení léčby. V případě, že se objeví jakékoli příznaky selhání ledvin, léčba aliskirenem musí být okamžitě ukončena.

U pacientů, kteří v nedávné době podstoupili transplantaci ledvin, nejsou s podáváním přípravku Rasitrio zkušenosti, proto je u těchto pacientů nutná opatrnost.

Porucha funkce jater

Přípravek Rasitrio je kontraindikován u hypertenzních pacientů s závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2). Opatrnosti je zapotřebí při podávání přípravku Rasitrio pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater nebo progresivním onemocněním jater (viz body 4.2 a 5.2).

Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a ACEI jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší, dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u jiných vasodilatátorů je při užití amlodipinu u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií indikována zvláštní opatrnost.

Metabolické a endokrinní účinky

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu a triacylglycerolů a kyseliny močové. U pacientů s diabetem může být během léčby přípravkem Rasitrio nutná úprava dávkování insulinu nebo perorálních antidiabetik. Užití přípravku Rasitrio v kombinaci s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus (viz bod 4.3).

S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Rasitrio kontraindikován u symptomatické hyperurikémie (viz bod 4.3). Hydrochlorothiazid může zvýšit sérové hladiny kyseliny močové v důsledku snížené clearance kyseliny močové a může způsobit nebo zhoršit hyperurikémii stejně jako vyvolat dnu u vnímavých pacientů.

Thiazidy snižují vylučování vápníku močí a mohou způsobit intermitentní a lehké zvýšení vápníku v séru, při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů s hyperkalcémií a má být užíván pouze po korekci jakékoliv předcházející hyperkalcémie. Podávání přípravku Rasitrio má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcémie. Hladiny vápníku v séru je třeba během léčby thiazidy pravidelně monitorovat. Výrazná hyperkalcémie může svědčit o skrytém hyperparathyreoidismu. Před provedením testů na funkci příštítných tělísek musí být podávání thiazidů ukončeno.

Stenóza renální arterie

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií týkající se podávání přípravku Rasitrio pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u soliterní ledviny. Nicméně, stejně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém, existuje zvýšené riziko renální insuficience včetně akutního selhání ledvin, jestliže jsou pacienti se stenózou renální arterie léčeni aliskirenem. Proto je nutno u těchto pacientů postupovat s opatrností. Jestliže dojde k selhání ledvin, léčba musí být ukončena.

Anafylaktické reakce a angioedém

Během post-marketingového sledování byly při léčbě aliskirenem pozorovány anafylaktické reakce (viz bod 4.8). U pacientů léčených aliskirenem byl zaznamenán angioedém nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka), stejně tak jako u jiných léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém.

Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných léčivých přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory angiotenzinového receptoru) (viz bod 4.8).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB (viz bod 4.8).

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů predisponovaných k hypersenzitivitě.

U pacientů s angioedémem v anamnéze může být při léčbě aliskirenem zvýšené riziko výskytu angioedému (viz body 4.3 a 4.8). Při předepisování aliskirenu pacientům s angioedémem v anamnéze je nutná obezřetnost a tyto pacienty je nutné během léčby pečlivě sledovat (viz bod 4.8), zejména na začátku léčby.

Jestliže se vyskytnou anafylaktické reakce nebo angioedém, musí být léčba přípravkem Rasitrio okamžitě ukončena a musí být zajištěna vhodná léčba a monitorování stavu do úplného a trvalého vymizení příznaků tohoto onemocnění. Pacienti musí být informováni o nutnosti hlásit lékaři jakékoli známky nasvědčující alergickým reakcím, zejména obtížné dýchání nebo polykání, otok tváří, končetin, očí, rtů nebo jazyka. Jestliže je angioedém doprovázen otokem jazyka, hlasivek nebo hrtanu, musí být podán adrenalin. Dále je nutné provést opatření k udržení průchodnosti dýchacích cest.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby přípravkem Rasitrio objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Akutní glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, sulfonamid, je spojován s charakteristickou reakcí vedoucí k akutní přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Mezi příznaky patří akutní nástup snížené ostrosti zraku nebo bolest očí nastupující obvykle během několika hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčbou je co nejrychlejší zastavení léčby hydrochlorothiazidem. Pokud nitrooční tlak zůstává neupraven, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikovými faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou být dřívější alergie na sulfonamidy nebo penicilin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Informace o interakcích přípravku Rasitrio

Populační farmakokinetická analýza u pacientů s hypertenzí neodhalila žádné klinicky významné změny expozice v rovnovážném stavu (AUC) a C_{max} aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu v porovnání s odpovídajícími dvojkombinacemi.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu sérového draslíku: Draslík-depleční účinek hydrochlorothiazidu je zmírněn draslík-šetřícím účinkem aliskirenu. Avšak tento očekávaný účinek hydrochlorothiazidu na draslík v séru by mohl být potencován jinými léčivými přípravky doprovázenými ztrátou draslíku a hypokalémií (např. jiná kaliummuretická diuretika, kortikosteroidy, laxativa, adrenokortikotropní hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, G penicilin, deriváty kyseliny salicylové). Naopak, současné podávání jiných látek ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků zvyšujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, heparin) může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současné podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

Léčivé přípravky ovlivněné poruchou koncentrace draslíku v séru: Pokud je přípravek Rasitrio podáván souběžně s léčivými přípravky, které jsou ovlivněny koncentrací draslíku v séru (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se periodické monitorování hladiny draslíku v séru.

Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitorů), acetylsalicylová kyselina, neselektivní NSAID: Stejně jako jiné léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinek aliskirenu. NSAID mohou také oslabit účinek diuretik a antihypertenzní aktivitu hydrochlorothiazidu.

U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti) může aliskiren a hydrochlorothiazid podávaný současně s NSAID vyvolat další zhoršení ledvinných funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je při užívání přípravku Rasitrio s NSAID vyžadována opatrnost, zejména u starších pacientů.

Informace o interakcích aliskirenu

Kontraindikované (viz bod 4.3)

- *Dvojitá blokáda RAAS*

Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u ostatních pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

- *Silné inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)*

Ve studii interakce s jednorázovými dávkami u zdravých osob se ukázalo, že cyklosporin (200 a 600 mg) zvyšuje při dávce aliskirenu 75 mg hladinu aliskirenu C_{max} přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Zvyšování hladiny může narůstat se zvyšujícími se dávkami aliskirenu. U zdravých dobrovolníků itraconazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5krát a C_{max} 5,8krát. Z toho důvodu je současné užívání aliskirenu a silných inhibitorů P-gp kontraindikováno (viz bod 4.3).

Nedoporučené (viz bod 4.2)

- *Grapefruitová šťáva*

Podání grapefruitové šťávy společně s aliskirenem mělo za následek pokles AUC a C_{max} aliskirenu. Při současném podání s aliskirenem 150 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 61 % a při současném podání s aliskirenem 300 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 38 %. Toto snížení je pravděpodobně způsobeno tím, že grapefruitová šťáva inhibuje polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu z gastrointestinálního traktu. Proto by kvůli riziku možného terapeutického selhání neměla být grapefruitová šťáva podávána současně s přípravkem Rasitrio.

Nutná obezřetnost při současném podání

- *Interakce P-gp*

V předklinických studiích byl MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) shledán jako hlavní efluxní transportní systém ovlivňující vstřebávání ve střevě a biliární exkreci aliskirenu. Rifampicin, který je induktorem P-gp, snižoval v klinickém hodnocení biologickou dostupnost aliskirenu průměrně o 50%. Jiné induktory P-gp (třezalka tečkovaná) mohou snížit biologickou dostupnost aliskirenu. Ačkoli toto nebylo u aliskirenu studováno, je známo, že P-gp také řídí absorpci různorodých substrátů do tkáně a inhibitory P-gp mohou zvýšit poměr koncentrací mezi tkání a plazmou. Proto mohou inhibitory P-gp více zvyšovat hladiny v tkáních než v plazmě. Potenciál pro lékové interakce v místě P-gp pravděpodobně záleží na stupni inhibice tohoto transportéru.

- *Středně silné inhibitory P-gp*

Současné podávání ketokonazolu (200 mg) nebo verapamilu (240 mg) s aliskirenem (300 mg) vedlo k 76 %, respektive 97 % zvýšení AUC aliskirenu. Za přítomnosti ketokonazolu nebo verapamilu je možné očekávat změny plazmatických hladin aliskirenu v rozmezích, kterých by bylo dosaženo po zdvojnásobení dávky aliskirenu; aliskiren v dávkách až do 600 mg, neboli při dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky, byl v kontrolovaných klinických studiích shledán jako dobře tolerovaný. Předklinické studie naznačují, že souběžné podávání aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinální absorpci aliskirenu a snižují exkreci žlučí. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván spolu s ketokonazolem, verapamilem nebo jinými středně silnými inhibitory P-gp (klarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- *Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku*

Současné podávání jiných látek ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků ovlivňujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, heparin), mohou vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současně podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u ostatních pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

- *Furosemid a torasemid*

Současné perorální podání aliskirenu a furosemidu nemělo vliv na farmakokinetiku aliskirenu, ale snižovalo expozici furosemidu o 20-30% (vliv aliskirenu na furosemid podávaný intramuskulárně nebo intravenózně nebyl zkoumán). Po opakovaných dávkách furosemidu (60 mg/den) podávaných současně s aliskirenem (300 mg/den) pacientům se srdečním selháním došlo ke snížení vylučování sodíku močí a redukci objemu moči během prvních 4 hodin o 31%, respektive 24%, v porovnání se samotným furosemidem. Průměrná hmotnost pacientů současně léčených furosemidem a 300 mg aliskirenu (84,6 kg) byla vyšší než hmotnost pacientů léčených samotným furosemidem (83,4 kg). Menší změny ve farmakokinetice a účinnosti furosemidu byly pozorovány u aliskirenu 150 mg/den.

Dostupné klinické údaje nenaznačují, že při souběžném podávání aliskirenu byly použity vyšší dávky torasemidu. Je známo, že vylučování torasemidu ledvinami je zprostředkováno organickými aniontovými transportéry (OAT). Aliskiren je jen minimálně vylučován ledvinami, a to pouze 0,6% dávky aliskirenu v moči po perorálním podání (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že u aliskirenu bylo prokázáno, že je substrátem pro organický anionty transportující polypeptid 1A2 (OATP1A2) (viz interakce s inhibitory organických anionty transportujících polypeptidů (OATP) je zde potenciál aliskirenu snížit expozici torasemidu v plazmě interferencí do absorpčního procesu.

U pacientů léčených současně aliskirenem a furosemidem per os nebo torasemidem se proto doporučuje sledování účinků furosemidu nebo torasemidu při zahájení léčby a úpravě dávek furosemidu, torasemidu nebo aliskirenu, aby se zabránilo změnám objemu extracelulární tekutiny a možné nadměrné objemové zátěži (viz bod 4.4).

- *Warfarin*

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarinu nebyly hodnoceny.

- *Interakce s potravou*

Potrava (s nízkým nebo vysokým obsahem tuku) značně snížila absorpci aliskirenu (viz bod 4.2).

Bez interakcí

- Léčivé látky, které byly studovány v klinických farmakokinetických studiích a se kterými nebyly nalezeny interakce, byly acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-mononitrát a hydrochlorothiazid.

- Souběžné podávání aliskirenu buď s metforminem (↓28 %), amlodipinem (↑29 %) nebo cimetidinem (↑19 %) mělo za následek změny mezi 20 % a 30 % v C_{max} nebo AUC aliskirenu. Při podávání s atorvastatinem se AUC a C_{max} aliskirenu v rovnovážném stavu zvýšily o 50 %. Souběžné podávání aliskirenu nemělo významný vliv na farmakokinetiku atorvastatinu, metforminu nebo amlodipinu. Výsledkem je zjištění, že pro aliskiren a tyto souběžně podávané léčivé přípravky není nutná úprava dávkování.

- Aliskiren může nepatrně snížit biologickou dostupnost digoxinu a verapamilu.

- *Interakce CYP450*

Aliskiren neinhibuje isoenzymy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Proto se neočekává, že by aliskiren ovlivňoval systémovou expozici látkami, které inhibují nebo indukují tyto enzymy nebo jsou jimi metabolizovány. Aliskiren je jen minimálně metabolizován enzymy cytochromu P450. Interakce v důsledku inhibice nebo indukce isoenzymů CYP450 se proto neočekávají. Nicméně inhibitory CYP3A4 také často ovlivňují P-gp. Proto lze očekávat zvýšenou expozici aliskirenu při souběžném podávání inhibitorů CYP3A4, které také inhibují P-gp (ostatní interakce P-gp viz bod 4.5).

- *Substráty nebo slabé inhibitory P-gp*

Nebyly pozorovány závažné interakce s atenolem, digoxinem, amlodipinem nebo cimetidinem. Pokud je podáván s atorvastatinem (80 mg), AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážném stavu se zvyšuje o 50 %. V experimentu na zvířatech se prokázalo, že P-gp určuje biologickou dostupnost aliskirenu. Induktory P-gp (třezalka, rifampicin) proto mohou biologickou dostupnost aliskirenu snižovat.

- *Inhibitory polypeptidického transportního mechanismu pro organické anionty (OATP)*

Předklinické studie ukázaly, že aliskiren může být substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty. Při současném podání proto existuje možnost interakcí mezi inhibitory OATP a aliskirenem (viz interakce s grapefruitovou šťávou).

Informace o interakcích amlodipinu

Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

Při současném podávání je nutná opatrnost

- *CYP3A inhibitory*

Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

- *Induktory CYP3A4*

Nejsou dostupné žádné údaje o účincích induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné užívání s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést ke snížené plazmatické koncentraci amlodipinu. Proto je třeba amlodipin spolu s induktory CYP3A4 podávat s opatrností.

- *Grapefruitová šťáva*

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku.

- *Dantrolen (infuze)*

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalémií. Z důvodu možného rizika hyperkalémie je nutné se u pacientů se sklonem ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky

- Účinky amlodipinu na snižování krevního tlaku se sčítají s účinky jiných antihypertenziv.

- Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně.

Žádné interakce

- V klinických studiích interakcí neovlivňoval amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu ani cyklosporinu.

Informace o interakcích hydrochlorothiazidu

Při souběžné aplikaci následujících léčivých přípravků s thiazidovými diuretiky může dojít k interakci:

Nedoporučuje se

- *Lithium*

Renální clearance lithia je thiazidy snížena, proto může hydrochlorothiazid zvyšovat riziko toxicity lithia. Souběžné podávání lithia a hydrochlorothiazidu se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace nezbytná, doporučuje se během souběžného podávání pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Při současném podávání je nutná opatrnost

- *Alkohol, barbituráty nebo narkotika*

Současné podání thiazidových diuretik s látkami, které mají vliv na snížení krevního tlaku (např. snížením činnosti sympatické centrální nervové soustavy nebo přímou vasodilací) může potencovat ortostatickou hypotenzi.

- *Amantadin*

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat nežádoucí účinky vyvolané amantadinem.

- *Antidiabetika (např. inzulín a perorální antidiabetika)*

Thiazidy mohou změnit glukózovou toleranci. Úprava dávky antidiabetika může být nezbytná (viz bod 4.4). Metformin by měl být používán pouze s opatrností kvůli riziku laktátové acidózy vyvolané možným funkčním renálním selháním spojeným s hydrochlorothiazidem.

- *Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující motilitu žaludku*

Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku. Naopak se předpokládá, že prokinetika, jako je cisaprid, mohou snížit biologickou dostupnost thiazidových diuretik.

- *Léčivé přípravky používané k léčbě dny*

Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové. Může být zapotřebí zvýšení dávky probenecidu a sulfapyrazonu. Současné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k allopurinolu.

- *Léčivé přípravky, které mohou vyvolat torsades de pointes*

Vzhledem k riziku hypokalémie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností při současném podávání léčivých přípravků, které mohou vyvolat *torsades de pointes*, zejména antiarytmik třídy Ia a III a některých antipsychotik.

- *Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu sodíku*

Hyponatrémické účinky diuretik mohou být zesíleny současným podáním léčivých přípravků jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika, atd. Opatrnost se doporučuje při dlouhodobém podávání těchto léčivých přípravků.

- *Betablokátory a diazoxid*

Současné použití thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykémie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.

- *Iontoměnič*

Absorpce thiazidových diuretik, zahrnujících hydrochlorothiazid, je snížena cholestyraminem nebo kolestipolem. To by mohlo vést k subterapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně střídání dávek hydrochlorothiazidu a poskytnutí tak, že hydrochlorothiazid je podán minimálně 4 hodiny před a 4-6 hodin po podání pryskyřic, by mělo teoreticky minimalizovat interakci.

- *Vitamin D a soli vápníku*

Podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Souběžné podávání thiazidových diuretik může vést k hyperkalcémii u pacientů se sklonem k hyperkalcémii (např. u hyperparatyreózy, malignity nebo vitamínem D zprostředkovaných stavů) zvýšením tubulární reabsorpce vápníku.

- *Nedepolarizující periferní myorelaxancia*

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek periferních myorelaxancií jako jsou deriváty kurare.

- *Cytotoxické látky*

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosamid, methotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

- *Digoxin a jiné digitalisové glykosidy*

Thiazidy-indukovaná hypokalémie nebo hypomagnesemie podporují výskyt digitalisem indukovaných srdečních arytmií (viz bod 4.4).

- *Metyldopa*

Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anémie vyskytující se při současném podávání hydrochlorothiazidu a metyldopy.

- *Jodové kontrastní látky*

V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových přípravků. Pacienti by měli být před podáním rehydratováni.

- *Vasopresorické aminy (např. noradrenalin, adrenalin)*

Hydrochlorothiazid může snížit účinky vazopresorických aminů jako je noradrenalin. Klinický význam tohoto účinku je nejasný a není dostatečný k vyloučení jejich užití.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertlním věku/antikoncepce u mužů a žen

Lékaři předepisující Rasitrio by měli ženy ve fertlním věku informovat o potenciálním riziku terapie během těhotenství. Vzhledem k tomu, že přípravek Rasitrio by neměl být podáván ženám, které plánují otěhotnět, je doporučena včasná změna terapie na jiné antihypertenzivum dostatečně dlouho před plánovaným početím.

Těhotenství

Údaje o podávání aliskirenu těhotným ženám nejsou k dispozici. U potkanů a králíků nebyl aliskiren teratogenní (viz bod 5.3). Jiné látky, které působí přímo na renin-angiotenzin-aldosteronový systém však byly dávány do souvislosti s těžkými malformacemi plodu a úmrtím novorozenců. Stejně jako jakýkoli léčivý přípravek, který působí přímo na renin-angiotenzin-aldosteronový systém, aliskiren by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství nebo u žen, které plánují těhotenství, a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru (viz bod 4.3).

Bezpečnost amlodipinu v době těhotenství u člověka nebyla dosud stanovena. Reprodukční studie u potkanů s dávkami 50krát většími než maximální doporučené dávky u člověka neprokázaly kromě opožděného porodu a prodloužené doby porodu žádnou toxicitu (viz bod 5.3). Použití v těhotenství je doporučeno jen v tom případě, že není známa žádná bezpečnější alternativa nebo pokud onemocnění samotné představuje větší riziko pro matku a plod.

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit feto-placentární perfúzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid by neměl být užíván k léčbě gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie s ohledem na riziko snížení objemu plazmy a placentární hypoperfúze bez příznivého vlivu na průběh onemocnění.

Hydrochlorothiazid by neměl být užíván k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy není možné použít jinou léčbu.

Přípravek Rasitrio by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Rasitrio je během druhého a třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Pokud dojde během terapie ke zjištění těhotenství, léčba přípravkem Rasitrio musí být co nejdříve ukončena.

Kojení

Není známo, zda se aliskiren a/nebo amlodipin vylučují do lidského mateřského mléka. Aliskiren byl vylučován do mléka kojících potkanů.

Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka v malém množství. Thiazidy podávané ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou inhibovat tvorbu mateřského mléka.

Používání přípravku Rasitrio během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Rasitrio používán během kojení, dávky by měly být co možná nejnižší.

Fertilita

Klinické údaje týkající se fertility při použití přípravku Rasitrio nejsou k dispozici.

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermie. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii u potkanů byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3). Fertilita potkanů nebyla při podávání aliskirenu v dávkách až 250 mg/kg/den a hydrochlorothiazidu v dávkách 4 mg/kg/den ovlivněna (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se však musí myslet na to, že při léčbě přípravkem Rasitrio se mohou někdy objevit závratě nebo ospalost.

Amlodipin může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacient užívající amlodipin trpí závratí, ospalostí, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností, může být jeho reakční schopnost snížena.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

Níže uvedený bezpečnostní profil přípravku Rasitrio je založen na klinických studiích provedených s přípravkem Rasitrio a na známých bezpečnostních profilech jednotlivých složek tohoto přípravku, aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu. Informace týkající se bezpečnosti přípravku Rasitrio u pacientů nad 75 let věku jsou omezené.

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými u přípravku Rasitrio jsou hypotenze a závratě. Nežádoucí účinky dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku Rasitrio (aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid) a uvedené v příslušných odstavcích u jednotlivých složek se mohou objevit též u přípravku Rasitrio.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků:

Nežádoucí účinky aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu jsou seřazeny níže podle četnosti výskytu, od nejčastějších, podle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Informace o přípravku Rasitrio

Poruchy nervového systému	
Časté	Závratě
Cévní poruchy	
Časté	Hypotenze
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Periferní edém

Periferní edém je známý, na dávce závislý nežádoucí účinek amlodipinu a byl též hlášen při podávání aliskirenu po uvedení na trh. Incidence periferního edému u přípravku Rasitrio byla v krátkodobých studiích s dvojí aktivní kontrolou 7,1 % v porovnání s 8,0 % u dvojkombinace aliskiren/amlodipin, 4,1 % u dvojkombinace amlodipin/hydrochlorothiazid a 2,0 % u dvojkombinace aliskiren/hydrochlorothiazid.

Incidence nežádoucích účinků s možným vztahem k hypotenzi byla v krátkodobé studii s aktivní kontrolou 4,9 % u přípravku Rasitrio v porovnání s až 3,7 % u dvojkombinací. U pacientů ≥ 65 let věku byla incidence u přípravku Rasitrio 10,2 % v porovnání s až 5,4 % u dvojkombinací.

Doplňkové informace o jednotlivých složkách

Další nežádoucí účinky, které byly již dříve hlášeny při podávání jednotlivých složek přípravku, se mohou při podávání přípravku Rasitrio objevit, přestože nebyly v klinických studiích pozorovány.

Aliskiren

Závažné nežádoucí účinky zahrnují anafylaktické reakce a angioedém, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh a mohou se vyskytnout vzácně (méně než 1 případ na 1000 pacientů). Nejčastějším nežádoucím účinkem byl průjem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků:

Znamé nežádoucí účinky aliskirenu jsou uvedeny v tabulce níže se stejnou konvencí, jaká byla dříve popsána u fixní kombinace.

Přípavek již není registrován

Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Anafylaktické reakce, reakce z přecitlivělosti
Srdeční poruchy	
Časté	Závratě
Méně časté	Palpitace, periferní edém
Cévní poruchy	
Méně časté	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Jaterní poruchy*, žloutenka, hepatitis, jaterní selhání**
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté	Závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně syndromu Stevens Johnson, toxické epidermální nekrolýzy (TEN), reakce sliznice úst, vyrážka, svědění, kopřivka
Vzácné	Angioedém, erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Arthralgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Akutní renální selhání, porucha funkce ledvin
Vyšetření	
Časté	Hyperkalémie
Méně časté	Zvýšené jaterní enzymy
Vzácné	Pokles hemoglobinu, snížený hematokrit, zvýšení krevního kreatininu

*V ojedinělých případech jaterního onemocnění s klinickými příznaky a laboratorními důkazy výraznější poruchy funkce jater.

**Včetně jednoho případu 'fulminantního selhání jater' hlášeného po uvedení na trh, u něhož nemohla být vyloučena příčinná souvislost s aliskirenem.

Popis vybraných nežádoucích účinků.

Během léčby aliskirenem se vyskytl reakce z přecitlivělosti včetně anafylaktických reakcí a angioedému.

V kontrolovaných klinických studiích se angioedém a reakce z přecitlivělosti během léčby aliskirenem objevily vzácně v poměru srovnatelném s placebem nebo komparátory.

Případy angioedému nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka) byly také zaznamenány v postmarketingovém sledování. Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (ACEI nebo ARB).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB.

Po uvedení na trh byly též hlášeny reakce z přecitlivělosti, včetně anafylaktických reakcí (viz bod 4.4).

V případě jakéhokoli příznaku nasvědčujícího reakci z přecitlivělosti/angioedému (zvláště potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otoky obličeje, končetin, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě) musí pacienti přerušit léčbu a kontaktovat lékaře (viz bod 4.4).

Arthralgie byla hlášena po uvedení na trh. V některých případech se objevila jako součást reakce z přecitlivělosti.

V postmarketingovém sledování byly hlášeny poruchy funkce ledvin a případy akutního selhání ledvin u rizikových pacientů (viz bod 4.4).

Laboratorní nálezy: V kontrolovaných klinických studiích byly klinicky relevantní změny standardních laboratorních parametrů dávány do souvislosti s podáváním aliskirenu méně často. V klinických studiích neměl aliskiren u pacientů s hypertenzí klinicky závažné účinky na celkový cholesterol, HDL-C (high density lipoprotein cholesterol), triacylglyceroly nalačno, glukózu nalačno nebo kyselinu močovou.

Hemoglobin a hematokrit: Byl pozorován malý pokles hemoglobinu a hematokritu (průměrný pokles o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových procent). Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu anemie. Tento účinek je možné vidět také u jiných léčebných přípravků působících na RAAS, např. u ACE inhibitorů a blokátorů angiotenzinových receptorů (ARB).

Sérový draslík: Při podání aliskirenu bylo pozorováno zvýšení sérového draslíku, které může být způsobeno současným užitím jiných přípravků působících na RAAS, nebo NSAID. Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

Pediatrická populace: S odvoláním na omezené množství bezpečnostních údajů dostupných z farmakokinetických studií u 39 hypertenzních dětí ve věku 6-17 let léčených aliskirenem lze očekávat podobnou četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků jako u hypertenzivních dospělých. Co se týče ostatních blokátorů RAAS, běžným nežádoucím účinkem u dětí léčených aliskirenem je bolest hlavy.

Amlodipin

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi vzácné	Leukopénie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	Alergické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi vzácné	Hyperglykémie
Psychiatrické poruchy	
Méně časté	Nespavost, změny nálady (včetně úzkosti), deprese
Vzácné	Zmatenost
Poruchy nervového systému	
Časté	Ospalost, bolest hlavy (zvláště na počátku terapie)
Méně časté	Třes, poruchy chuti, synkopy, hypestezie, parestezie
Velmi vzácné	Hypertonus, periferní neuropatie
Poruchy oka	
Méně časté	Poruchy zraku (včetně diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Tinitus
Srdeční poruchy	
Časté	Palpitace
Velmi vzácné	Infarkt myokardu, arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)
Cévní poruchy	
Časté	Návaly horka
Velmi vzácné	Vaskulitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Dušnost, rýma
Velmi vzácné	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Bolesti břicha, nevolnost
Méně časté	Zvracení, dyspepsie, změny stolice (včetně průjmu a zácpy), sucho v ústech
Velmi vzácné	Pankreatitida, gastritida, gingivální hyperplazie
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi vzácné	Hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů (většinou související s cholestázou)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté	Alopecie, purpura, změny barvy kůže, nadměrné pocení, svědění, vyrážka, exantém
Velmi vzácné	Angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté	Otok kotníků
Méně časté	Bolesti kloubů, bolesti svalů, svalové křeče, bolesti zad
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Poruchy močení, noční močení, zvýšená četnost močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	Impotence, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Otoky, únava
Méně časté	Bolest na hrudi, astenie, bolest, malátnost
Vyšetření	
Méně časté	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti

Byly hlášeny výjimečné případy extrapyramidového syndromu.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid byl rozsáhle předepisován mnoho let, často ve vyšších dávkách než jsou obsaženy v přípravku Rasitrio. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů léčených samotnými thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu:

Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné	Trombocytopenie, občas s purpurou
Velmi vzácné	Agranulocytóza, útlum kostní dřeně, hemolytická anémie, leukopenie
Není známo	Aplastická anémie
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	Přecitlivělost
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Hypokalémie
Časté	Hyperurikémie, hypomagnesémie, hyponatrémie
Vzácné	Hyperkalcémie, hyperglykémie, zhoršení metabolického stavu diabetiků
Velmi vzácné	Hypochlorémická alkalóza
Psychiatrické poruchy	
Vzácné	Deprese, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Vzácné	Závratě, boelsti hlavy, parestesie
Poruchy oka	
Vzácné	Poruchy zraku
Není známo	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem
Srdeční poruchy	
Vzácné	Srdeční arytmie
Cevní poruchy	
Časté	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi vzácné	Respirační nedostatečnost (včetně pneumonitidy a plicního edému)
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Snížená chuť k jídlu, mírná nevolnost a zvracení
Vzácné	Abdominální dyskomfort, zácpa, průjem
Velmi vzácné	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Vzácné	Intrahepatální cholestáza, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Kopřivka a další formy vyrážky
Vzácné	Reakce fotosenzitivity
Velmi vzácné	Kožní reakce podobné lupusu erythematodes, reaktivace kožního lupus erythematodes, nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza
Není známo	Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Není známo	Svalové křeče
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Dysfunkce ledvin, akutní renální selhání
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	Impotence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Není známo	Astenie, horečka
Vyšetření	
Velmi časté	Zvýšení cholesterolu a triacylglycerolů
Vzácné	Glykosurie

4.9 Předávkování

Příznaky

Nejpravděpodobnějším projevem předávkování přípravkem Rasitrio by byla hypotenze související s antihypertenzním účinkem kombinace aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid.

Nejpravděpodobnějším projevem předávkování aliskirenem by byla hypotenze související s jeho antihypertenzním účinkem.

Dostupné údaje naznačují, že předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vasodilataci a možnou reflexní tachykardii. Po podání amlodipinu byla hlášena výrazná a dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku končícího úmrtím.

Předávkování hydrochlorothiazidem je doprovázeno deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie, hyponatremie) a dehydratací vyplývající z nadměrné diurézy. Nejčastějšími projevy a příznaky předávkování je nauzea a ospalost. Hypokalemie může mít za následek svalové spazmy a/nebo akcentované srdeční arytmie související se souběžným užíváním digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmických léčivých přípravků.

Léčba

Při výskytu symptomatické hypotenze po podání přípravku Rasitrio musí být zahájena podpurná léčba.

Klinicky významná hypotenze způsobená předávkováním amlodipinem vyžaduje aktivní kardiovaskulární podporu včetně časté monitorace srdečních a dýchacích funkcí, elevace končetin a kontroly cirkulačního objemu a množství vylučované moči.

Pokud není známa žádná kontraindikace, může být pro obnovení cévního tonu a krevního tlaku vhodné podání vazokonstriktoru. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosné pro reverzi účinků blokátorů kalciových kanálů.

V některých případech může být vhodné provést výplach žaludku. Podáním aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům do dvou hodin po požití amlodipinu 10 mg došlo ke snížení absorpce amlodipinu.

Vzhledem k vysokému navázání na proteiny není pravděpodobné, že by amlodipin mohl být odstraněn hemodialýzou.

Ve studii provedené u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin (ESRD) byla clearance aliskirenu prostřednictvím dialýzy nízká (<2 % perorální clearance). Dialýza proto není při předávkování aliskirenem vhodná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky působící na renin-angiotenzinový systém, inhibitory reninu; ATC kód C09XA54

Přípravek Rasitrio kombinuje tři sloučeniny s komplementárními antihypertenzními účinky pro úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí: aliskiren patří do třídy přímých inhibitorů reninu, amlodipin patří do třídy antagonistů kalcia a hydrochlorothiazid do skupiny thiazidových diuretik. V kombinaci konsolidované účinky inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému, vasodilatace vyvolané vápníkovými kanály a vylučování chloridu sodného redukuje krevní tlak ve vyšší míře než odpovídající dvojkombinace.

Kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

U hypertenzivních pacientů podání přípravku Rasitrio jednou denně vyvolalo klinicky významné snížení systolického i diastolického tlaku, které se udrželo po dobu celého 24hodinového dávkovacího intervalu. Větší snížení krevního tlaku u přípravku Rasitrio než u každé z dvojkombinací bylo pozorováno každou hodinu během 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku, včetně časných ranních hodin.

Přípravek Rasitrio byl studován v dvojité zaslepené, randomizované studii s aktivní kontrolou u 1181 pacientů, z nichž 773 bylo klasifikováno jako středně hypertenzivní (msSBP 160-180 mmHg) a 408 jako těžce hypertenzivní (msSBP >180 mmHg) při počátečním vyšetření. Velké množství z těchto pacientů bylo obézních (49 %) a více než 14 % z celé studijní populace mělo diabetes. Během prvních 4 týdnů dvojité zaslepené léčby dostávali pacienti trojkombinaci aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) nebo dvojkombinace aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) a amlodipin/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Po uplynutí 4 týdnů byli pacienti po dobu dalších 4 týdnů dvojité zaslepené léčby forsírovaně titrováni na vyšší dávky kombinace aliskiren/amlodipin/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg a amlodipin/HCTZ 10/25 mg.

V této studii přípravek Rasitrio v dávce 300/10/25 mg vyvolal statisticky významné průměrné snížení krevního tlaku (systolického/diastolického) z počáteční hodnoty 37,9/20,6 mmHg v porovnání s 31,4/18,0 mmHg u kombinace aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid (300/25 mg) a 30,8/17,0 mmHg u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid (10/25 mg) u pacientů se středně těžkou až těžkou hypertenzí. U pacientů s těžkou hypertenzí (SBP \geq 180 mmHg), snížení krevního tlaku z počáteční hodnoty pro přípravek Rasitrio, respektive dvojkombinací, činilo 49,5/22,5 mmHg v porovnání s 38,1/17,6 mmHg u kombinace aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid (300/25 mg) a 39,9/17,8 mmHg u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid (10/25 mg). V podskupině 588 pacientů, ve které byli pacienti nad 65 let zastoupeni vzácně a pacienti nad 75 let velmi vzácně, způsobila kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid (300/10/25 mg) způsobila průměrné snížení systolického/diastolického krevního tlaku 39,7/21,1 mmHg od počáteční hodnoty v porovnání s 31,3/18,74 mmHg pro aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg pro aliskiren/hydrochlorothiazid (300/25 mg) a 29,2/16,4 mmHg pro amlodipin/hydrochlorothiazid (10/25 mg) (podskupinu tvoří pacienti bez aberantní hodnoty, definované jako rozdíl mezi hodnotami systolického krevního tlaku (STK) \geq 10 mmHg na počáteční hodnotě nebo v koncovém bodě. Účinek přípravku Rasitrio byl pozorován již jeden týden po zahájení léčby. Hypotenzivní účinek u pacientů se středně těžkou až těžkou hypertenzí byl nezávislý na věku, pohlaví, rase, tělesné hmotnosti a onemocnění spojeným s nadváhou (metabolický syndrom a diabetes).

Přípravek Rasitrio byl spojen se signifikantním snížením aktivity reninu v plazmě (PRA)(-34 %) z počátečních hodnot, zatímco dvojkombinace amlodipin/hydrochlorothiazid PRA zvyšovala (+170 %). Klinický význam rozdílů v účinku na PRA není v současné době znám.

V 28 až 54týdenní otevřené studii byla účinnost hodnocena jako sekundární cílový parametr a přípravek Rasitrio v dávce 300/10/25 mg průměrně snižoval krevní tlak (systolický/diastolický) o 37,3/21,8 mmHg během 28 až 54 týdnů léčby. Účinek přípravku Rasitrio přetrvával po dobu jednoho roku léčby, bez známek ztráty účinku.

V randomizované, dvojité zaslepené, 36týdenní studii s aktivní kontrolou u starších pacientů, jejichž krevní tlak nebyl kontrolován kombinací aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg), byla další klinicky významná redukce krevního tlaku pozorována v týdnu 36 u pacientů, kteří dostávali přípravek Rasitrio v dávce 300/10/25 mg (od snížení v msSBP/msDBP 15,0/8,6 mmHg v týdnu 22 ke snížení 30,8/14,1 mmHg v týdnu 36).

Přípravek Rasitrio byl podán více než 1155 pacientům v dokončených klinických studiích, včetně 182 pacientů, kterým byl přípravek podáván po dobu jednoho roku nebo déle. Léčba přípravkem Rasitrio byla dobře tolerována v dávkách až 300 mg/10 mg/25 mg s celkovou četností výskytu nežádoucích účinků podobnou odpovídajícím dvojkombinacím, s výjimkou symptomatické hypotenze. Incidence nežádoucích účinků s možným vztahem k hypotenzi byla v krátkodobé studii s aktivní kontrolou 4,9 % u přípravku Rasitrio v porovnání s až 3,7 % u dvojkombinací. U pacientů ≥ 65 let věku byla incidence u přípravku Rasitrio 10,2 % v porovnání s až 5,4 % u dvojkombinací.

Incidence nežádoucích účinků neměla žádný vztah k pohlaví, věku (s výjimkou symptomatické hypotenze), tělesné hmotnosti, rase nebo etnické příslušnosti. Nežádoucí účinky byly zpravidla mírné a přechodné povahy. Velmi omezené údaje o bezpečnosti jsou k dispozici u pacientů nad 75 let věku nebo u pacientů s významnými kardiovaskulárními komorbiditami. K přerušení léčby kvůli klinickým nežádoucím účinkům došlo u 3,6 % pacientů léčených přípravkem Rasitrio v porovnání s 2,4 % u kombinace aliskiren/amlodipin, 0,7 % u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid a 2,7 % u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid.

Aliskiren

Aliskiren je perorálně účinný, nepeptidový, silný a selektivní přímý inhibitor lidského reninu.

Inhibicí enzymu reninu aliskiren inhibuje RAAS v bodě aktivace tím, že blokuje konverzi angiotenzinogenu na angiotenzin I a snižuje hladiny angiotenzinu I a angiotenzinu II. Zatímco ostatní léčivé přípravky, které inhibují RAAS (ACEI a blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB)), působí kompenzační zvýšení reninové aktivity v plazmě (PRA-plasma renin activity), léčba aliskirenem snižuje PRA u pacientů s hypertenzí přibližně o 50 až 80 %. Podobné snížení bylo pozorováno, když byl aliskiren kombinován s jinými antihypertenzními léčivými přípravky. Klinický význam rozdílů v účinku na PRA není v současnosti znám.

Hypertenze

U pacientů s hypertenzí aliskiren podaný jednou denně v dávkách 150 mg a 300 mg vyvolá na dávce závislé snížení jak systolického, tak i diastolického krevního tlaku. Toto snížení přetrvává po celý 24hodinový interval (prospěch přetrvává i v ranních hodinách) s průměrným poměrem mezi horní a dolní hodnotou diastolického tlaku až k 98 % pro dávku 300 mg. 85 až 90 % z maximálního snížení krevního tlaku bylo dosaženo po 2 týdnech podávání. Snížení krevního tlaku přetrvávalo v průběhu dlouhodobé terapie a bylo nezávislé na věku, pohlaví, tělesné hmotnosti a etnické příslušnosti. Aliskiren byl studován u 1864 pacientů ve věku 65 let a starších a u 426 pacientů ve věku 75 let a starších.

Ve studiích, kde byl aliskiren podáván v monoterapii, došlo k srovnatelnému poklesu krevního tlaku s ostatními skupinami antihypertenzních léčivých přípravků, včetně ACEI a ARB. Ve srovnání s diuretiky (hydrochlorothiazid – HCTZ) snížil aliskiren systolický/diastolický krevní tlak o 17,0/12,3 mmHg, HCTZ po dávce 25 mg snížil krevní tlak o 14,4/10,5 mmHg po 12 týdnech léčby.

Jsou dostupné studie s kombinovanou terapií s přidáním aliskirenu k diuretiku hydrochlorothiazidu, blokátoru vápníkových kanálů amlodipinu a k betablokátoru atenololu. Tyto kombinace byly dobře snášeny. Aliskiren vyvolal aditivní účinek na snížení krevního tlaku, pokud byl podáván s hydrochlorothiazidem.

Bezpečnost a účinnost terapie aliskirenem byla porovnáována s terapií ramipilem v 9měsíční non-inferioritní studii u 901 starších pacientů (≥ 65 let) s esenciální systolickou hypertenzí. Aliskiren 150 mg nebo 300 mg denně nebo ramipril 5 mg nebo 10 mg denně byly podávány po dobu 36 týdnů s možnou přídatnou terapií hydrochlorothiazidem (12,5 mg nebo 25 mg) v týdnu 12, a amlodipinem (5 mg nebo 10 mg) v týdnu 22. Během 12 týdnů snížila monoterapie aliskirenem systolický/diastolický krevní tlak o 14,0/5,1 mmHg, v porovnání s 11,6/3,6 mmHg u ramiprilu, což je v souladu s non-inferioritou aliskirenu vůči ramiprilu ve zvoleném dávkování, a rozdíly v systolickém a diastolickém krevním tlaku byly statisticky významné. Snášenlivost byla porovnatelná v obou léčebných ramenech, nicméně u ramiprilu byl v porovnání s aliskirenem mnohem častěji hlášen kašel (14,2 % vs. 4,4 %), zatímco u aliskirenu byl v porovnání s ramipilem častější průjem (6,6 % vs. 5,0 %).

V 8týdenní studii u 754 hypertenzních geriatrických pacientů ve věku 65 let nebo starších a geriatrických pacientů ve věku 75 let nebo starších (30 %) aliskiren v dávkách 75 mg, 150 mg a 300 mg poskytoval statisticky významné superiority snížení krevního tlaku (systolický a diastolický) v porovnání s placebem. Žádné další snížení krevního tlaku nebylo zaznamenáno po dávce 300 mg ve srovnání s dávkou 150 mg aliskirenu. Všechny tři dávky byly dobře tolerovány jak u starších, tak u velmi starých pacientů.

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn hypotenzní účinek po podání první dávky ani vliv na srdeční frekvenci. Excesivní snížení krevního tlaku bylo pozorováno méně často (0,1 %) u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených monoterapií aliskirenem. Hypotenze byla také méně častá (< 1 %) v průběhu kombinované terapie s jinými antihypertenzivními léčivými přípravky. Po skončení terapie se krevní tlak v průběhu několika týdnů postupně vrátil k výchozím hodnotám bez známek rebound efektu u krevního tlaku a PRA.

V 36týdenní studii s 820 pacienty s ischemickou dysfunkcí levé komory srdeční nebyly při podávání aliskirenu zjištěny žádné změny v komorové přestavbě (hodnoceno pomocí endsystolického objemu levé komory) ve srovnání s placebem při současném pokračování v předchozí léčbě.

Kombinované incidence kardiovaskulárních úmrtí, hospitalizací pro srdeční selhání, opakovaných srdečních infarktů, cévních mozkových příhod a náhlých úmrtí s resuscitací byl podobný jak ve skupině, které byl podáván aliskiren, tak ve skupině, které bylo podáváno placebo. Ve skupině, které byl podáván aliskiren byl však vyšší výskyt hyperkalémie, hypotenze a poruchy funkce ledvin ve srovnání se skupinou užívající placebo.

Aliskiren byl hodnocen z pohledu kardiovaskulárního a/nebo renálního prospěchu v dvojité zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii u 8 606 pacientů s diabetem typu 2 a chronickým onemocněním ledvin (proteinurie a/nebo GFR < 60 ml/min/1,73 m²) s nebo bez kardiovaskulární choroby. Krevní tlak byl u většiny pacientů dobře kontrolován před zahájením léčby. Primárním cílem parametrem účinnosti byly složené kardiovaskulární a renální komplikace.

V této studii byl aliskiren 300 mg porovnáván s placebem jako doplněk standardní léčby, která zahrnovala buď inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor angiotenzinového receptoru. Tato studie byla ukončena předčasně, protože přínos aliskirenu u účastníků studie byl nepravděpodobný. Výsledky studie naznačily poměr rizika pro primární cíl 1,11 ve prospěch placeba (95 % interval spolehlivosti: 1,00, 1,23, oboustranné $p=0,05$). Navíc byl u aliskirenu v porovnání s placebem pozorován zvýšený výskyt nežádoucích příhod (37,9 % oproti 30,2 %). Zejména se zvýšila četnost renální dysfunkce (14,0 % oproti 12,1 %), hyperkalémie (38,9 % oproti 28,8 %), příhod se vztahem k hypotenzi (19,7 % oproti 16,2 %) a rozhodných parametrů mozkové mrtvice (3,4 % oproti 2,6 %). Zvýšená četnost mozkové mrtvice byla vyšší u pacientů s renální nedostatečností.

Účinek aliskirenu na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu není v současnosti znám.

V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o dlouhodobé účinnosti aliskirenu u pacientů se srdečním selháním (viz bod 4.4).

Srdeční elektrofyziologie

Nebyl hlášen žádný efekt na QT interval v randomizované dvojité zaslepené, placebem a aktivní látkou kontrolované studii, za použití standardní a Holterovy elektrokardiografie.

Amlodipin

Amlodipinová složka přípravku Rasitrio inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku. Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak i na nedihydropyridinová vazebná místa.

Kontrakce srdečního svalu a hladkého svalstva cév jsou závislé na přestupu extracelulárních iontů vápníku do těchto buněk přes specifické iontové kanály.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vasodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vesoje a vleže. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působí terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence, zvýšení rychlosti glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Stejně jako u ostatních blokátorů kalciových kanálů bylo hemodynamickými měřeními srdeční funkce v klidu nebo během zátěže (nebo při kardiostimulaci) u pacientů léčených amlodipinem s normální ventrikulární funkcí obvykle demonstrováno malé zvýšení srdečního indexu bez signifikantního vlivu na dp/dt nebo na koncový diastolický tlak v levé komoře nebo na objem. V hemodynamických studiích nebyl amlodipin doprovázen negativním inotropním účinkem, pokud byl podáván v rozmezí terapeutických dávek zdravým zvířatům a lidem, i když byl lidem současně podáván s betablokátory.

Amlodipin nepůsobil změnu funkce sinoatriálního uzlu ani atrioventrikulárního přenosu u zdravých zvířat nebo lidí. V klinických studiích, ve kterých byl amlodipin aplikován v kombinaci s betablokátory pacientům s hypertenzí nebo anginou pectoris, nebyly pozorovány nežádoucí účinky na elektrokardiografické parametry.

Bylo prokázáno, že amlodipin má pozitivní klinické účinky u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vazospastickou anginou pectoris a angiograficky prokázaným koronárním cévním onemocněním.

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu by měly být u pacientů s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, neboť mohou zvyšovat riziko budoucího vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.

Podávání u pacientů s hypertenzí

Randomizovaná dvojité zaslepená studie zaměřená na morbiditu a mortalitu, zvaná Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), byla provedena pro srovnání dvou novějších možností léčby mírné nebo středně těžké hypertenze: amlodipinu 2,5-10 mg/den (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10-40 mg/den (ACE-inhibitor) jako terapií první linie namísto podávání thiazidových diuretik, s chlorthalidonem 12,5-25 mg/denně.

Bylo randomizováno celkem 33357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let a starší, kteří byli sledováni průměrně po dobu 4,9 let. Tito pacienti vykazovali navíc ještě minimálně jeden rizikový faktor koronárního srdečního onemocnění, jako: předchozí infarkt myokardu či cévní mozková příhoda (>6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiná prokázaná kardiovaskulární onemocnění aterosklerotického původu (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), hladiny HDL-cholesterolu <35 mg/dl nebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofie levé srdeční komory diagnostikovaná na elektrokardiogramu nebo echokardiogramu (20,9 %) nebo kouření (21,9 %).

Primárním cílovým parametrem byl složený parametr fatálního koronárního onemocnění nebo nefatálního infarktu myokardu. V primárním cílovém parametru nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu: poměr rizika (risk ratio - RR) 0,98 95 % CI (0,90-1,07) $p=0,65$. V sekundárních cílových parametrech byla incidence srdečního selhání (součást složeného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené chlorthalidonem (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52] $p<0,001$). V mortalitě z důvodu všech kauzalit však nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Hydrochlorothiazid

Primárním místem působení thiazidových diuretik v ledvinách je distální tubulus. Bylo prokázáno, že v kůře ledvin je receptor s vysokou afinitou, jako primární vazebné místo pro působení thiazidových diuretik a inhibici transportu NaCl v distálním tubulu. Mechanismus účinku thiazidových diuretik spočívá v inhibici společného nosiče (symporter) Na⁺Cl⁻ kompetitivně Cl⁻ místa, a tím je ovlivněn mechanismus reabsorpce elektrolytů: dochází přímo ke zvýšení vylučování sodíku a chloridů, přibližně ve stejném rozsahu, a nepřímo tímto diuretickým působením ke snížení plazmatického objemu s následným zvýšením plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu, ztráty draslíku močí a snížením hladiny draslíku v séru.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rasitrio u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci esenciální hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

Po perorálním podání tablety fixní kombinace aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu, byly dosaženy maximální koncentrace aliskirenu během 1-2 hodin, amlodipinu během 8 hodin a hydrochlorothiazidu během 2-3 hodin. Rychlost a rozsah absorpce aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu po podání tablety fixní kombinace jsou podobné jako po podání tablet jednotlivých přípravků.

Výsledky studie vlivu potravy s použitím standardní potravy s vysokým obsahem tuku prokázaly u tablet fixní kombinace 300/10/25 mg, že potrava snížila rychlost a rozsah absorpce aliskirenu z tablet fixní kombinace v podobném rozsahu jako u monoterapie aliskirenem. Potrava neměla vliv na farmakokinetiku amlodipinu nebo hydrochlorothiazidu v tabletách fixní kombinace.

Aliskiren

Absorpce

Po perorálním podání bylo vrcholové koncentrace aliskirenu v plazmě dosaženo za 1-3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost aliskirenu je přibližně 2-3 %. Potrava s vysokým obsahem tuku snižuje C_{max} o 85 % a AUC o 70 %. V rovnovážném stavu snižuje potrava s nízkým obsahem tuku u pacientů s hypertenzí C_{max} o 76 % a AUC o 67 %. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo v průběhu 5-7 dnů při podávání jednou denně a ustálený stav je přibližně dvakrát vyšší než po podání počáteční dávky.

Distribuce v organismu

Po intravenózním podání byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 135 l, což značí, že aliskiren se extenzivně distribuuje do extravaskulárního prostoru. Vazba aliskirenu na plazmatické proteiny je střední (47-51 %) a není závislá na koncentraci.

Biotransformace a eliminace z organismu

Průměrný poločas vylučování je přibližně 40 hodin (rozmezí 34-41 hodin). Aliskiren je převážně vylučován stolicí v nezměněné formě (78 %). Z celkové perorální dávky je přibližně 1,4 % metabolizováno. Za tento metabolismus je odpovědný enzym CYP3A4. Po perorálním podání je přibližně 0,6 % z podané dávky nalezeno v moči. Po intravenózním podání je průměrná plazmatická clearance přibližně 9 l za hodinu.

Linearita

Expozice aliskirenu vzrůstá více než je proporcionální zvýšené dávce. Po jednorázovém podání dávky v rozmezí 75 až 600 mg vedlo 2násobné zvýšení dávky k ~2,3 a 2,6násobnému zvýšení AUC a C_{max} . Nelinearita může být v rovnovážném stavu více zřetelná. Mechanismus odpovědný za odchytku od linearity nebyl identifikován. Možným mechanismem je saturace transportérů v místě absorpce nebo v oblasti hepatobiliární clearance.

Pediatrická populace

Ve farmakokinetické studii u 39 hypertenzních dětí léčených aliskirenem (ve věku 6-17 let) byla podávána denní dávka 2 mg/kg nebo 6 mg/kg aliskirenu ve formě granulí (3,125 mg), farmakokinetické parametry byl podobné těm u dospělých. Dostupné údaje nenaznačují, že by věk, tělesná hmotnost nebo pohlaví měly jakýkoli významný vliv na systémovou expozici aliskirenu (viz bod 4.2).

Amlodipin

Absorpce

Po perorální aplikaci terapeutické dávky samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6 až 12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla stanovena mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce v organismu

Distribuční objem je přibližně 21 kg. *In vitro* studie s amlodipinem ukázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího léku je vázáno na plazmatické proteiny.

Biotransformace a eliminace z organismu

Amlodipin je intenzivně (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neaktivní metabolity, z nichž 10 % původní sloučeniny a 60 % metabolitů je vylučováno močí.

Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7-8 dnů.

Linearita

V terapeutickém rozmezí dávek mezi 5 mg a 10 mg vykazuje amlodipin lineární farmakokinetiku.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Po perorálním podání dávky je absorpce hydrochlorothiazidu rychlá (T_{max} přibližně 2 h).

Vliv jídla na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má minimální klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu po perorálním podání je 70%.

Distribuce v organismu

Zdánlivý distribuční objem je 4-8 l/kg. Cirkulující hydrochlorothiazid se váže na bílkoviny séra (40-70 %), převážně na sérový albumin. Hydrochlorothiazid se také kumuluje v erythrocytech, přibližně na 3násobek hladiny v plazmě.

Biotransformace a eliminace z organismu

Hydrochlorothiazid se vylučuje převážně v nezměněné formě. Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem průměrně 6-15 hodin v terminální eliminační fázi. Při opakovaném podávání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu a pokud je podáván jednou denně, je kumulace minimální. Více než 95% absorbované dávky je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní tubulární sekrece.

Linearita

Zvýšení průměru AUC je lineární a dávkově proporcionální v terapeutickém rozmezí dávek.

Zvláštní populace

Přípravek Rasitrio je účinný antihypertenzní léčba podávaná jednou denně u dospělých pacientů, nezávisle na pohlaví, věku, tělesné hmotnosti a etnické příslušnosti.

Porucha funkce ledvin

Kvůli hydrochlorothiazidové složce je přípravek Rasitrio kontraindikován u pacientů s anurií nebo se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.4 a 4.2).

Farmakokinetika aliskirenu byla stanovována u pacientů s různým stupněm nedostatečnosti ledvin. Relativní AUC a C_{max} aliskirenu po jednorázovém podání v ustáleném stavu byly u pacientů s poruchou funkce ledvin v rozmezí 0,8 až 2násobku hladin zdravých jedinců. Tyto změny však nekorelovaly se závažností poškození funkce ledvin. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin není nutná úprava iniční dávky aliskirenu (viz body 4.2 a 4.4). Aliskiren se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin. Jednorázové podání aliskirenu v dávce 300 mg per os bylo spojeno s velmi malými změnami farmakokinetiky aliskirenu (změna C_{max} méně než 1,2násobná; zvýšení AUC až 1,6násobné) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Načasování hemodialýzy farmakokinetiku aliskirenu u ESRD pacientů významně neovlivnilo. Proto, pokud je podáván aliskiren u hemodialyzovaných ESRD pacientů považováno za nezbytné, nemá úprava dávky u těchto pacientů opodstatnění. Nicméně podávání aliskirenu se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poškozením ledvin.

Jak se dá předpokládat pro látku, která je vylučována téměř výlučně ledvinami, má funkce ledvin významný vliv na kinetiku hydrochlorothiazidu. Při poruše funkce ledvin je zvýšená průměrná maximální plazmatická hladina a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu a exkrece močí je snížena. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 3násobné zvýšení hodnoty AUC hydrochlorothiazidu. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 8násobné zvýšení hodnoty AUC.

Porucha funkce jater

Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu nebyla u pacientů s mírným až závažným jaterním onemocněním významně ovlivněna. Proto není u pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce jater nutná úprava počáteční dávky aliskirenu.

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené údaje. U pacientů s jaterní insuficiencí byla snížena clearance amlodipinu, což mělo za následek zvýšení AUC o 40-60 %. Proto je u pacientů s poškozením jater nutná opatrnost.

Geriatrickí pacienti

Údaje o systémové expozici po podání přípravku Rasitrio geriatrickým pacientům nejsou k dispozici. Při samostatném podání byla AUC aliskirenu u geriatrických osob (>65 let) o 50 % vyšší než u mladších osob. Doba do dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u starších i mladších jedinců. Clearance amlodipinu má u geriatrických pacientů tendenci se snižovat s následným nárůstem AUC a prodloužením eliminačního poločasu. Proto je při podávání přípravku Rasitrio pacientům ve věku 65 let a více doporučena zvláštní pozornost, a u pacientů ve věku 75 let a více mimořádná pozornost (viz body 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších pacientů ve srovnání s mladými dobrovolníky. K dispozici nejsou specifická data o účinku hydrochlorothiazidu u starších pacientů.

Pediatrická populace (do 18 let věku)

Farmakokinetika přípravku Rasitrio nebyla studována. Populační farmakokinetická studie byla provedena u 74 hypertenzivních dětí ve věku od 1 do 17 let (s 34 pacienty ve věku 6 až 12 let a 28 pacienty ve věku 13 až 17 let) léčených amlodipinem 1,25 až 20 mg podávaných jednou nebo dvakrát denně. U dětí od 6 do 12 let a u dospívajících 13-17 let věku byla typická perorální clearance (CL/F) 22,5, respektive 27,4 l/hod u mužského pohlaví a 16,4, respektive 21,3 l/hod u ženského pohlaví. Mezi jednotlivými subjekty byla pozorována značná variabilita v expozici. Data u dětí do 6 let věku jsou omezená.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Aliskiren/hydrochlorothiazid a aliskiren/amlodipin

Neklinické toxikologické studie přípravku Rasitrio nebyly provedeny, protože tyto studie byly provedeny u jednotlivých komponent přípravku.

Profil toxicity kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid a aliskiren/amlodipin byl důkladně charakterizován v rámci předklinických studií. Obě kombinace byly celkově dobře tolerovány u potkanů. Nález z 2- a 13týdenních studií toxicity per os byly konzistentní s těmi pro jednotlivé komponenty.

Aliskiren

Kancerogenní potenciál byl hodnocen ve 2leté studii na potkanech a v 6měsíční studii u transgenních myší. Žádný kancerogenní potenciál nebyl zjištěn. U potkanů byl po dávce 1500 mg/kg/den nalezen jeden adenom tlustého střeva a jeden cékální adenokarcinom, které nebyly statisticky významné. Přestože má aliskiren známou dráždivost, bezpečnostní šíře pro člověka získaná ve studii u zdravých dobrovolníků při dávce 300 mg byla stanovena na 9-11násobek dle koncentrace ve stolici nebo 6násobek podle koncentrace v mukose ve srovnání s dávkou 250 mg/kg/den v kancerogenní studii u potkanů.

Aliskiren neměl žádný mutagenní potenciál v *in vitro* ani v *in vivo* studiích mutagenity. Tato stanovení zahrnovala testy *in vitro* na bakteriálních a savčích buňkách a *in vivo* stanovení na potkanech.

Studie reprodukční toxicity provedené s aliskirenem neodhalily žádný důkaz embryonální toxicity nebo teratogenity při dávkách do 600 mg/kg/den u potkanů nebo při dávce 100 mg/kg/den u králíků. Fertilita, prenatální ani postnatální vývoj nebyly u potkanů ovlivněny dávkami až do 250 mg/kg/den. Tyto dávky vyvolaly systémovou expozici u potkanů 1 až 4krát vyšší a u králíků 5krát vyšší, než jaká je expozice po maximální doporučené dávce u lidí (300 mg).

Farmakologické studie bezpečnosti neukázaly žádné nežádoucí účinky na centrální nervové, respirační nebo kardiovaskulární funkce. Výsledky toxicity po opakovaném podávání u zvířat odpovídaly známému potenciálu lokální dráždivosti nebo očekávaným farmakologickým účinkům aliskirenu.

Amlodipin

Bezpečnostní údaje pro amlodipin jsou dobře stanoveny, jak klinicky, tak neklinicky.

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkanými (samci a samice) byli léčení amlodipinem besilas po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertolihových buněk.

Kancerogeneze/mutageneze

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné s léčivou látkou související účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

Hydrochlorothiazid

Předklinické hodnocení podporující podání hydrochlorothiazidu lidem zahrnovalo *in vitro* testy genotoxicity, reprodukční toxicity a studie kancerogenity na hlodavcích. Pro hydrochlorothiazid jsou dostupné rozsáhlé klinické údaje, které jsou uvedeny v odpovídajících oddílech.

Hydrochlorothiazid neměl žádné účinky na fertilitu u myši a potkanů obou pohlaví, pokud byly tyto druhy prostřednictvím potravy exponovány dávkám až 100 mg/kg/den, respektive 4 mg/kg/den, před kopulací a během březosti. Tyto dávky hydrochlorothiazidu u myši a potkanů představovaly 19-násobek, respektive 1,5-násobek, maximální doporučené denní dávky u člověka vyjádřené v mg/m². (Kalkulace uvažuje dávku 25 mg/den a pacienta 60 kg.)

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Krosповidon
Povidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastek
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu kalendářní blistry:
2 roky

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu blistry:
2 roky

PA/Alu/PVC – Alu kalendářní blistry:
18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu kalendářní blistry:
Jedno balení obsahuje 14, 28, 56, 98 tablet

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu blistry:
Jedno balení obsahuje 30, 90 tablet
Jednodávkové balení (perforovaný jednodávkový blistr) obsahuje 56x1 tabletu
Vícečetné balení s jednodávkovými blistry (perforovaný jednodávkový blistr) obsahuje 98x1 tabletu
(2 balení po 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu kalendářní blistry:
Jedno balení obsahuje 14, 28, 56 tablet
Vícečetné balení obsahuje 98 tablet (2 balení po 49)

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/730/025-036

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. listopad 2011
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle červená konvexní oválná tableta se zkosenými hranami s vyraženým "10/10" na jedné a "NVR" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rasitrio je indikován k léčbě esenciální hypertenze jako substituční léčba u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je dostatečně upraven při podání kombinace aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu podané současně a ve stejné dávce jako v kombinaci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Rasitrio je jedna tableta denně.

Pacienti užívající aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid ve formě tablet jednotlivých přípravků podávaných ve stejnou denní dobu mohou být převedeni na fixní kombinaci přípravku Rasitrio obsahující stejnou dávku jednotlivých komponent.

Fixní kombinace smí být podána teprve po vytitrování dávky jednotlivých komponent podávaných samostatně a dosažení stálého účinku. Dávkování by mělo být individualizováno a upraveno podle klinické odpovědi pacienta.

Zvláštní populace

Starší pacienti ve věku 65 let a více

Existují důkazy o zvýšeném riziku nežádoucích účinků spojených s hypotenzí u pacientů ve věku 65 let a starších léčených přípravkem Rasitrio. Proto je potřeba zvláštní opatrnosti při podávání přípravku Rasitrio pacientům ve věku 65 let a více.

Doporučená počáteční dávka aliskirenu u této skupiny pacientů je 150 mg. U většiny starších pacientů nevede zvýšení dávky na 300 mg k dalšímu klinicky významnému snížení krevního tlaku.

Starší pacienti ve věku 75 let a více

Velmi omezené údaje o užívání přípravku Rasitrio jsou k dispozici u pacientů ve věku 75 let a starších (viz bod 5.2). Užívání přípravku Rasitrio u pacientů ve věku 75 let a starších by mělo být omezeno na pacienty, u kterých je kontrola krevního tlaku stanovena na volnou kombinaci aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu podávaných současně bez průvodního bezpečnostního rizika, zejména hypotenze. Doporučena je mimořádná opatrnost, zahrnující častější monitorování krevního tlaku (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (zjištěná hodnota glomerulární filtrace (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m², respektive 59-30 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.4 a 5.2). Kvůli obsahu hydrochlorothiazidu je přípravek Rasitrio kontraindikován u pacientů s anurií a u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Současné podání přípravku Rasitrio s blokátory receptorů angiotenzinu II (ARB) nebo s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce jater nebo s progresivním onemocněním jater je při podávání přípravku Rasitrio nutná obezřetnost. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkovací schéma pro amlodipin (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rasitrio u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se polykají celé a zapíjejí se trochou vody. Přípravek Rasitrio se má užívat jednou denně s malým množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Grapefruitová šťáva by neměla být podávána současně s přípravkem Rasitrio (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, na jiné dihydropyridinové kalciumové blokátory, nebo na jiné látky odvozené od sulfonamidů.
- Anamnéza angioedému v souvislosti s aliskirenem.
- Hereditární nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Anurie.
- Závažná porucha funkce ledvin (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatrémie, hyperkalcémie, symptomatická hyperurikémie a refrakterní hypokalémie.
- Závažná porucha funkce jater.
- Souběžné užívání aliskirenu s cyklosporinem a itraconazolem, dvěma silnými inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), a jinými účinnými inhibitory P-gp (např. chinidin), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).
- Těžká hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Překážka ve výtokové části levé srdeční komory (např. aortální stenóza vysokého stupně).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

V případě silného a přetrvávajícího průjmu musí být léčba přípravkem Rasitrio ukončena (viz bod 4.8).

Při podávání kterýchkoli antihypertenziv může výrazné snížení tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo ischemickou chorobou srdeční vést k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě.

Symptomatická hypotenze se objevovala s vyšší četností u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených přípravkem Rasitrio než u pacientů léčených dvojkombinací aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorothiazid nebo amlodipin/hydrochlorothiazid.

Hypersenzitivní reakce na hydrochlorothiazid se může u pacientů vyskytnout, ale její výskyt je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi nebo astmatem.

Systémový lupus erythematoses

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erythematoses.

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

U citlivých jedinců byly pozorovány hypotenze, synkopa, mozková mrtvice, hyperkalémie a změny funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), zejména v kombinaci s léčivými přípravky, které působí na tento systém (viz bod 5.1). Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron kombinací aliskirenu s inhibítorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorem receptoru pro angiotenzin II (ARB) se proto nedoporučuje. Pokud je současné podávání považováno za absolutně nezbytné, je nutné pečlivé monitorování krevního tlaku, renálních funkcí a hladiny elektrolytů.

Užití aliskirenu v kombinaci s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3).

Geriatrickí pacienti ve věku 65 let a více

Při podávání přípravku Rasitrio pacientům ve věku 65 let a starších je nutná zvýšená opatrnost. Symptomatická hypotenze se objevovala s vyšší četností u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených přípravkem Rasitrio než u pacientů léčených dvojkombinací aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorothiazid nebo amlodipin/hydrochlorothiazid. Pacienti ve věku 65 let a více jsou náchylnější k hypotenzii vyskytující se jako nežádoucí účinek při léčbě přípravkem Rasitrio (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Geriatrickí pacienti ve věku 75 let a více

O užívání přípravku Rasitrio u pacientů ve věku 75 let a starších jsou k dispozici velmi omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti. Doporučena je mimořádná opatrnost, zahrnující častější monitorování krevního tlaku (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Srdeční selhání

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu mají být pacientům s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, neboť mohou zvyšovat riziko vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.

Údaje o kardiovaskulární mortalitě a morbiditě při podávání přípravku Rasitrio pacientům se srdečním selháním nejsou k dispozici (viz bod 5.1).

Aliskiren je nutné užívat s obezřetností u pacientů se srdečním selháním léčených furosemidem nebo torasemidem (viz bod 4.5).

Riziko symptomatické hypotenze

Po zahájení léčby přípravkem Rasitrio by se mohla objevit symptomatická hypotenze v následujících případech:

- Pacienti se značnou objemovou deplecí nebo pacienti s deplecí solí (t.j. ti, kteří užívají vysoké dávky diuretik) nebo
- Kombinované užívání aliskirenu u jiných látek působících na RAAS.

Objemová deplece a deplece solí by měla být upravena před podáním přípravku Rasitrio nebo by léčba měla být zahájena pod přísným lékařským dohledem.

Nerovnováha elektrolytů

Léčba přípravkem Rasitrio se má zahájit pouze po úpravě hypokalémie a hypomagnesémie. Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hypokalémie nebo zhoršit již existující hypokalémii. U pacientů se zvýšenou ztrátou draslíku, například s nefropatiemi se ztrátami solí a prerenálním (kardiogenním) poškozením ledvin, by měla být podávána thiazidová diuretika s opatrností. Pokud se během léčby hydrochlorothiazidem vyvine hypokalémie, má být podávání přípravku Rasitrio přerušeno až do dosažení stabilní korekce hladiny draslíku.

Při užívání thiazidových diuretik se může objevit hypokalemie. Riziko hypokalemie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů a pacientů se souběžnou léčbou kortikosteroidy nebo adrenokortikotropním hormonem (ACTH) (viz body 4.5 a 4.8).

Naopak, po uvedení na trh bylo u aliskirenu pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru, která se může dále zvýšit po současném podání jiných přípravků působících na RAAS nebo po podání nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID). Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Užití aliskirenu v kombinaci s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3, 4.5 a 4.8).

Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hyponatrémie a hypochlorémické alkalózy nebo zhoršit již existující hyponatrémii. Byla pozorována hyponatrémie doprovázená neurologickými příznaky (nevolnost, progresivní dezorientace, apatie). Léčba hydrochlorothiazidem má být zahájena pouze po úpravě již existující hyponatrémie. V případě závažné nebo rychlé hyponatrémie, vyvíjející se během léčby přípravkem Rasitrio, by měla být léčba přerušena, dokud nedojde k normalizaci natrémie.

U všech pacientů léčených thiazidovými diuretiky má být pravidelně monitorována hladina elektrolytů, zejména draslíku, sodíku a hořčíku.

Thiazidy snižují vylučování vápníku močí a mohou způsobit intermitentní a lehké zvýšení vápníku v séru, při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů s hyperkalcémií a má být užíván pouze po korekci jakékoliv předcházející hyperkalcémie. Podávání přípravku Rasitrio má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcémie. Hladiny vápníku v séru je třeba během léčby thiazidy pravidelně monitorovat. Výrazná hyperkalcémie může svědčit o skrytém hyperparathyreoidismu. Před provedením testů na funkci příštítných tělísek musí být podávání thiazidů ukončeno.

Nebylo prokázáno, že by přípravek Rasitrio snižoval nebo předcházel hyponatrémii vyvolané diuretiky. Deficit chloridu je zpravidla mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Porucha funkce ledvin a jejich transplantace

Thiazidová diuretika mohou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vyvolat azotémii. Při léčbě přípravkem Rasitrio je u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučeno pravidelné monitorování sérových elektrolytů včetně draslíku, kreatininu a kyseliny močové. Nejsou zkušenosti s podáváním hypertenzním pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ nebo $1,70 \text{ mg/dl}$ u žen a $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ or $2,00 \text{ mg/dl}$ u mužů a/nebo zjištěná glomerulární filtrace (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dialýzou v anamnéze, nefrotickým syndromem nebo renovaskulární hypertenzí. Přípravek Rasitrio je kontraindikován u hypertenzních pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nebo anurií (viz body 4.2 a 4.3). Úprava dávky není nutná u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin.

Opatrnosti je zapotřebí, stejně tak jako u jiných léčebných přípravků ovlivňujících RAAS, pokud je přípravek Rasitrio podáván v situacích, které mohou vést k poruše ledvin, jako je hypovolemie (např. v důsledku ztráty krve, prudkého nebo dlouhotrvajícího průjmu, dlouhodobého zvracení atd.), onemocnění srdce, jater, diabetes mellitus nebo onemocnění ledvin. Užití aliskirenu v kombinaci s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů poruchou funkce ledvin (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). V postmarketingovém sledování bylo zaznamenáno akutní selhání ledvin u rizikových pacientů, léčených aliskirenem, které bylo reverzibilní po ukončení léčby. V případě, že se objeví jakékoli příznaky selhání ledvin, léčba aliskirenem musí být okamžitě ukončena.

U pacientů, kteří v nedávné době podstoupili transplantaci ledvin, nejsou s podáváním přípravku Rasitrio zkušenosti, proto je u těchto pacientů nutná opatrnost.

Porucha funkce jater

Přípravek Rasitrio je kontraindikován u hypertenzních pacientů s závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2). Opatrnosti je zapotřebí při podávání přípravku Rasitrio pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater nebo progresivním onemocněním jater (viz body 4.2 a 5.2).

Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a ACE jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší, dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u jiných vasodilatátorů je při užití amlodipinu u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií indikována zvláštní opatrnost.

Metabolické a endokrinní účinky

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu a triacylglycerolů a kyseliny močové. U pacientů s diabetem může být během léčby přípravkem Rasitrio nutná úprava dávkování insulinu nebo perorálních antidiabetik. Užití přípravku Rasitrio v kombinaci s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus (viz bod 4.3).

S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Rasitrio kontraindikován u symptomatické hyperurikémie (viz bod 4.3). Hydrochlorothiazid může zvýšit sérové hladiny kyseliny močové v důsledku snížené clearance kyseliny močové a může způsobit nebo zhoršit hyperurikémii stejně jako vyvolat dnu u vnímavých pacientů.

Thiazidy snižují vylučování vápníku močí a mohou způsobit intermitentní a lehké zvýšení vápníku v séru, při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů s hyperkalcémií a má být užíván pouze po korekci jakékoliv předcházející hyperkalcémie. Podávání přípravku Rasitrio má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcémie. Hladiny vápníku v séru je třeba během léčby thiazidy pravidelně monitorovat. Výrazná hyperkalcémie může svědčit o skrytém hyperparathyreoidismu. Před provedením testů na funkci příštítných tělísek musí být podávání thiazidů ukončeno.

Stenóza renální arterie

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií týkající se podávání přípravku Rasitrio pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u soliterní ledviny. Nicméně, stejně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém, existuje zvýšené riziko renální insuficience včetně akutního selhání ledvin, jestliže jsou pacienti se stenózou renální arterie léčeni aliskirenem. Proto je nutno u těchto pacientů postupovat s opatrností. Jestliže dojde k selhání ledvin, léčba musí být ukončena.

Anafylaktické reakce a angioedém

Během post-marketingového sledování byly při léčbě aliskirenem pozorovány anafylaktické reakce (viz bod 4.8). U pacientů léčených aliskirenem byl zaznamenán angioedém nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka), stejně tak jako u jiných léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém.

Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných léčivých přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory angiotenzinového receptoru) (viz bod 4.8).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB (viz bod 4.8).

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů predisponovaných k hypersenzitivitě.

U pacientů s angioedémem v anamnéze může být při léčbě aliskirenem zvýšené riziko výskytu angioedému (viz body 4.3 a 4.8). Při předepisování aliskirenu pacientům s angioedémem v anamnéze je nutná obezřetnost a tyto pacienty je nutné během léčby pečlivě sledovat (viz bod 4.8), zejména na začátku léčby.

Jestliže se vyskytnou anafylaktické reakce nebo angioedém, musí být léčba přípravkem Rasitrio okamžitě ukončena a musí být zajištěna vhodná léčba a monitorování stavu do úplného a trvalého vymizení příznaků tohoto onemocnění. Pacienti musí být informováni o nutnosti hlásit lékaři jakékoli známky nasvědčující alergickým reakcím, zejména obtížné dýchání nebo polykání, otok tváří, končetin, očí, rtů nebo jazyka. Jestliže je angioedém doprovázen otokem jazyka, hlasivek nebo hrtanu, musí být podán adrenalin. Dále je nutné provést opatření k udržení průchodnosti dýchacích cest.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby přípravkem Rasitrio objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Akutní glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, sulfonamid, je spojován s charakteristickou reakcí vedoucí k akutní přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Mezi příznaky patří akutní nástup snížené ostrosti zraku nebo bolest očí nastupující obvykle během několika hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčbou je co nejrychlejší zastavení léčby hydrochlorothiazidem. Pokud nitrooční tlak zůstává neupraven, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikovými faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou být dřívější alergie na sulfonamidy nebo penicilin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Informace o interakcích přípravku Rasitrio

Populační farmakokinetická analýza u pacientů s hypertenzí neodhalila žádné klinicky významné změny expozice v rovnovážném stavu (AUC) a C_{max} aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu v porovnání s odpovídajícími dvojkombinacemi.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu sérového draslíku: Draslík-depleční účinek hydrochlorothiazidu je zmírněn draslík-šetřícím účinkem aliskirenu. Avšak tento očekávaný účinek hydrochlorothiazidu na draslík v séru by mohl být potencován jinými léčivými přípravky doprovázenými ztrátou draslíku a hypokalémií (např. jiná kaliummuretická diuretika, kortikosteroidy, laxativa, adrenokortikotropní hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, G penicilin, deriváty kyseliny salicylové). Naopak, současné podávání jiných látek ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků zvyšujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, heparin) může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současné podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

Léčivé přípravky ovlivněné poruchou koncentrace draslíku v séru: Pokud je přípravek Rasitrio podáván souběžně s léčivými přípravky, které jsou ovlivněny koncentrací draslíku v séru (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se periodické monitorování hladiny draslíku v séru.

Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitorů), acetylsalicylová kyselina, neselektivní NSAID: Stejně jako jiné léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinek aliskirenu. NSAID mohou také oslabit účinek diuretik a antihypertenzní aktivitu hydrochlorothiazidu.

U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti) může aliskiren a hydrochlorothiazid podávaný současně s NSAID vyvolat další zhoršení ledvinných funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je při užívání přípravku Rasitrio s NSAID vyžadována opatrnost, zejména u starších pacientů.

Informace o interakcích aliskirenu

Kontraindikované (viz bod 4.3)

- *Dvojitá blokáda RAAS*

Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u ostatních pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

- *Silné inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)*

Ve studii interakce s jednorázovými dávkami u zdravých osob se ukázalo, že cyklosporin (200 a 600 mg) zvyšuje při dávce aliskirenu 75 mg hladinu aliskirenu C_{max} přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Zvyšování hladiny může narůstat se zvyšujícími se dávkami aliskirenu. U zdravých dobrovolníků itraconazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5krát a C_{max} 5,8krát. Z toho důvodu je současné užívání aliskirenu a silných inhibitorů P-gp kontraindikováno (viz bod 4.3).

Nedoporučené (viz bod 4.2)

- *Grapefruitová šťáva*

Podání grapefruitové šťávy společně s aliskirenem mělo za následek pokles AUC a C_{max} aliskirenu. Při současném podání s aliskirenem 150 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 61 % a při současném podání s aliskirenem 300 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 38 %. Toto snížení je pravděpodobně způsobeno tím, že grapefruitová šťáva inhibuje polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu z gastrointestinálního traktu. Proto by kvůli riziku možného terapeutického selhání neměla být grapefruitová šťáva podávána současně s přípravkem Rasitrio.

Nutná obezřetnost při současném podání

- *Interakce P-gp*

V předklinických studiích byl MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) shledán jako hlavní efluxní transportní systém ovlivňující vstřebávání ve střevě a biliární exkreci aliskirenu. Rifampicin, který je induktorem P-gp, snižoval v klinickém hodnocení biologickou dostupnost aliskirenu průměrně o 50%. Jiné induktory P-gp (třezalka tečkovaná) mohou snížit biologickou dostupnost aliskirenu. Ačkoli toto nebylo u aliskirenu studováno, je známo, že P-gp také řídí absorpci různorodých substrátů do tkáně a inhibitory P-gp mohou zvýšit poměr koncentrací mezi tkání a plazmou. Proto mohou inhibitory P-gp více zvyšovat hladiny v tkáních než v plazmě. Potenciál pro lékové interakce v místě P-gp pravděpodobně záleží na stupni inhibice tohoto transportéru.

- *Středně silné inhibitory P-gp*

Současné podávání ketokonazolu (200 mg) nebo verapamilu (240 mg) s aliskirenem (300 mg) vedlo k 76 %, respektive 97 % zvýšení AUC aliskirenu. Za přítomnosti ketokonazolu nebo verapamilu je možné očekávat změny plazmatických hladin aliskirenu v rozmezích, kterých by bylo dosaženo po zdvojnásobení dávky aliskirenu; aliskiren v dávkách až do 600 mg, neboli při dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky, byl v kontrolovaných klinických studiích shledán jako dobře tolerovaný. Předklinické studie naznačují, že souběžné podávání aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinální absorpci aliskirenu a snižují exkreci žlučí. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván spolu s ketokonazolem, verapamilem nebo jinými středně silnými inhibitory P-gp (klarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- *Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku*

Současné podávání jiných látek ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků ovlivňujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, heparin), mohou vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současně podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u ostatních pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

- *Furosemid a torasemid*

Současné perorální podání aliskirenu a furosemidu nemělo vliv na farmakokinetiku aliskirenu, ale snižovalo expozici furosemidu o 20-30% (vliv aliskirenu na furosemid podávaný intramuskulárně nebo intravenózně nebyl zkoumán). Po opakovaných dávkách furosemidu (60 mg/den) podávaných současně s aliskirenem (300 mg/den) pacientům se srdečním selháním došlo ke snížení vylučování sodíku močí a redukci objemu moči během prvních 4 hodin o 31%, respektive 24%, v porovnání se samotným furosemidem. Průměrná hmotnost pacientů současně léčených furosemidem a 300 mg aliskirenu (84,6 kg) byla vyšší než hmotnost pacientů léčených samotným furosemidem (83,4 kg). Menší změny ve farmakokinetice a účinnosti furosemidu byly pozorovány u aliskirenu 150 mg/den.

Dostupné klinické údaje nenaznačují, že při souběžném podávání aliskirenu byly použity vyšší dávky torasemidu. Je známo, že vylučování torasemidu ledvinami je zprostředkováno organickými aniontovými transportéry (OAT). Aliskiren je jen minimálně vylučován ledvinami, a to pouze 0,6% dávky aliskirenu v moči po perorálním podání (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že u aliskirenu bylo prokázáno, že je substrátem pro organický anionty transponující polypeptid 1A2 (OATP1A2) (viz interakce s inhibitory organických anionty transportujících polypeptidů (OATP) je zde potenciál aliskirenu snížit expozici torasemidu v plazmě interferencí do absorpčního procesu.

U pacientů léčených současně aliskirenem a furosemidem per os nebo torasemidem se proto doporučuje sledování účinků furosemidu nebo torasemidu při zahájení léčby a úpravě dávek furosemidu, torasemidu nebo aliskirenu, aby se zabránilo změnám objemu extracelulární tekutiny a možné nadměrné objemové zátěži (viz bod 4.4).

- *Warfarin*

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarinu nebyly hodnoceny.

- *Interakce s potravou*

Potrava (s nízkým nebo vysokým obsahem tuku) značně snížila absorpci aliskirenu (viz bod 4.2).

Bez interakcí

- Léčivé látky, které byly studovány v klinických farmakokinetických studiích a se kterými nebyly nalezeny interakce, byly acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-mononitrát a hydrochlorothiazid.

- Souběžné podávání aliskirenu buď s metforminem (↓17 %), amlodipinem (↑29 %) nebo cimetidinem (↑19 %) mělo za následek změny mezi 20 % a 30 % v C_{max} nebo AUC aliskirenu. Při podávání s atorvastatinem se AUC a C_{max} aliskirenu v rovnovážném stavu zvýšily o 50 %. Souběžné podávání aliskirenu nemělo významný vliv na farmakokinetiku atorvastatinu, metforminu nebo amlodipinu. Výsledkem je zjištění, že pro aliskiren a tyto souběžně podávané léčivé přípravky není nutná úprava dávkování.

- Aliskiren může nepatrně snížit biologickou dostupnost digoxinu a verapamilu.

- *Interakce CYP450*

Aliskiren neinhibuje isoenzymy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Proto se neočekává, že by aliskiren ovlivňoval systémovou expozici látkami, které inhibují nebo indukují tyto enzymy nebo jsou jimi metabolizovány. Aliskiren je jen minimálně metabolizován enzymy cytochromu P450. Interakce v důsledku inhibice nebo indukce isoenzymů CYP450 se proto neočekávají. Nicméně inhibitory CYP3A4 také často ovlivňují P-gp. Proto lze očekávat zvýšenou expozici aliskirenu při souběžném podávání inhibitorů CYP3A4, které také inhibují P-gp (ostatní interakce P-gp viz bod 4.5).

- *Substráty nebo slabé inhibitory P-gp*

Nebyly pozorovány závažné interakce s atenolem, digoxinem, amlodipinem nebo cimetidinem. Pokud je podáván s atorvastatinem (80 mg), AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážném stavu se zvyšuje o 50 %. V experimentu na zvířatech se prokázalo, že P-gp určuje biologickou dostupnost aliskirenu. Induktory P-gp (třezalka, rifampicin) proto mohou biologickou dostupnost aliskirenu snižovat.

- *Inhibitory polypeptidického transportního mechanismu pro organické anionty (OATP)*

Předklinické studie ukázaly, že aliskiren může být substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty. Při současném podání proto existuje možnost interakcí mezi inhibitory OATP a aliskirenem (viz interakce s grapefruitovou šťávou).

Informace o interakcích amlodipinu

Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

Při současném podávání je nutná opatrnost

- *CYP3A inhibitory*

Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

- *Induktory CYP3A4*

Nejsou dostupné žádné údaje o účincích induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné užívání s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést ke snížené plazmatické koncentraci amlodipinu. Proto je třeba amlodipin spolu s induktory CYP3A4 podávat s opatrností.

- *Grapefruitová šťáva*

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku.

- *Dantrolen (infuze)*

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalémií. Z důvodu možného rizika hyperkalémie je nutné se u pacientů se sklonem ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky

- Účinky amlodipinu na snižování krevního tlaku se sčítají s účinky jiných antihypertenziv.

- Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně.

Žádné interakce

- V klinických studiích interakcí neovlivňoval amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu ani cyklosporinu.

Informace o interakcích hydrochlorothiazidu

Při souběžné aplikaci následujících léčivých přípravků s thiazidovými diuretiky může dojít k interakci:

Nedoporučuje se

- *Lithium*

Renální clearance lithia je thiazidy snížena, proto může hydrochlorothiazid zvyšovat riziko toxicity lithia. Souběžné podávání lithia a hydrochlorothiazidu se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace nezbytná, doporučuje se během souběžného podávání pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Při současném podávání je nutná opatrnost

- *Alkohol, barbituráty nebo narkotika*

Současné podání thiazidových diuretik s látkami, které mají vliv na snížení krevního tlaku (např. snížením činnosti sympatické centrální nervové soustavy nebo přímou vasodilací) může potencovat ortostatickou hypotenzi.

- *Amantadin*

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat nežádoucí účinky vyvolané amantadinem.

- *Antidiabetika (např. inzulín a perorální antidiabetika)*

Thiazidy mohou změnit glukózovou toleranci. Úprava dávky antidiabetika může být nezbytná (viz bod 4.4). Metformin by měl být používán pouze s opatrností kvůli riziku laktátové acidózy vyvolané možným funkčním renálním selháním spojeným s hydrochlorothiazidem.

- *Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující motilitu žaludku*

Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku. Naopak se předpokládá, že prokinetika, jako je cisaprid, mohou snížit biologickou dostupnost thiazidových diuretik.

- *Léčivé přípravky používané k léčbě dny*

Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové. Může být zapotřebí zvýšení dávky probenecidu a sulfapyrazonu. Současné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k allopurinolu.

- *Léčivé přípravky, které mohou vyvolat torsades de pointes*

Vzhledem k riziku hypokalémie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností při současném podávání léčivých přípravků, které mohou vyvolat *torsades de pointes*, zejména antiarytmik třídy Ia a III a některých antipsychotik.

- *Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu sodíku*

Hyponatrémické účinky diuretik mohou být zesíleny současným podáním léčivých přípravků jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika, atd. Opatrnost se doporučuje při dlouhodobém podávání těchto léčivých přípravků.

- *Betablokátory a diazoxid*

Současné použití thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykémie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.

- *Iontoměnič*

Absorpce thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, je snížena cholestyraminem nebo kolestipolem. To by mohlo vést k subterapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně střídání dávek hydrochlorothiazidu a poskytnutí tak, že hydrochlorothiazid je podán minimálně 4 hodiny před a 4-6 hodin po podání pryskyřic, by mělo teoreticky minimalizovat interakci.

- *Vitamin D a soli vápníku*

Podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Souběžné podávání thiazidových diuretik může vést k hyperkalcémii u pacientů se sklonem k hyperkalcémii (např. u hyperparatyreózy, malignity nebo vitamínem D zprostředkovaných stavů) zvýšením tubulární reabsorpce vápníku.

- *Nedepolarizující periferní myorelaxancia*

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek periferních myorelaxancií jako jsou deriváty kurare.

- *Cytotoxické látky*

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosfamid, methotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

- *Digoxin a jiné digitalisové glykosidy*

Thiazidy-indukovaná hypokalémie nebo hypomagnesemie podporují výskyt digitalisem indukovaných srdečních arytmií (viz bod 4.4).

- *Metyldopa*

Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anémie vyskytující se při současném podávání hydrochlorothiazidu a metyldopy.

- *Jodové kontrastní látky*

V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových přípravků. Pacienti by měli být před podáním rehydratováni.

- *Vasopresorické aminy (např. noradrenalin, adrenalin)*

Hydrochlorothiazid může snížit účinky vasopresorických aminů jako je noradrenalin. Klinický význam tohoto účinku je nejasný a není dostatečný k vyloučení jejich užití.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Lékaři předepisující Rasitrio by měli ženy ve fertilním věku informovat o potenciálním riziku terapie během těhotenství. Vzhledem k tomu, že přípravek Rasitrio by neměl být podáván ženám, které plánují otěhotnět, je doporučena včasná změna terapie na jiné antihypertenzivum dostatečně dlouho před plánovaným početím.

Těhotenství

Údaje o podávání aliskirenu těhotným ženám nejsou k dispozici. U potkanů a králíků nebyl aliskiren teratogenní (viz bod 5.3). Jiné látky, které působí přímo na renin-angiotenzin-aldosteronový systém však byly dávány do souvislosti s těžkými malformacemi plodu a úmrtím novorozenců. Stejně jako jakýkoli léčivý přípravek, který působí přímo na renin-angiotenzin-aldosteronový systém, aliskiren by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství nebo u žen, které plánují těhotenství, a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru (viz bod 4.3).

Bezpečnost amlodipinu v době těhotenství u člověka nebyla dosud stanovena. Reprodukční studie u potkanů s dávkami 50krát většími než maximální doporučené dávky u člověka neprokázaly kromě opožděného porodu a prodloužené doby porodu žádnou toxicitu (viz bod 5.3). Použití v těhotenství je doporučeno jen v tom případě, že není známa žádná bezpečnější alternativa nebo pokud onemocnění samotné představuje větší riziko pro matku a plod.

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit feto-placentární perfúzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid by neměl být užíván k léčbě gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie s ohledem na riziko snížení objemu plazmy a placentární hypoperfúze bez příznivého vlivu na průběh onemocnění.

Hydrochlorothiazid by neměl být užíván k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy není možné použít jinou léčbu.

Přípravek Rasitrio by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Rasitrio je během druhého a třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Pokud dojde během terapie ke zjištění těhotenství, léčba přípravkem Rasitrio musí být co nejdříve ukončena.

Kojení

Není známo, zda se aliskiren a/nebo amlodipin vylučují do lidského mateřského mléka. Aliskiren byl vylučován do mléka kojících potkanů.

Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka v malém množství. Thiazidy podávané ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou inhibovat tvorbu mateřského mléka.

Používání přípravku Rasitrio během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Rasitrio používán během kojení, dávky by měly být co možná nejnižší.

Fertilita

Klinické údaje týkající se fertility při použití přípravku Rasitrio nejsou k dispozici.

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii u potkanů byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3). Fertilita potkanů nebyla při podávání aliskirenu v dávkách až 250 mg/kg/den a hydrochlorothiazidu v dávkách 4 mg/kg/den ovlivněna (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se však musí myslet na to, že při léčbě přípravkem Rasitrio se mohou někdy objevit závratě nebo ospalost.

Amlodipin může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacient užívající amlodipin trpí závratí, ospalostí, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností, může být jeho reakční schopnost snížena.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

Níže uvedený bezpečnostní profil přípravku Rasitrio je založen na klinických studiích provedených s přípravkem Rasitrio a na známých bezpečnostních profilech jednotlivých složek tohoto přípravku, aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu. Informace týkající se bezpečnosti přípravku Rasitrio u pacientů nad 75 let věku jsou omezené.

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými u přípravku Rasitrio jsou hypotenze a závratě. Nežádoucí účinky dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku Rasitrio (aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid) a uvedené v příslušných odstavcích u jednotlivých složek se mohou objevit též u přípravku Rasitrio.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků:

Nežádoucí účinky aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu jsou seřazeny níže podle četnosti výskytu, od nejčastějších, podle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Informace o přípravku Rasitrio

Poruchy nervového systému	
Časté	Závratě
Cévní poruchy	
Časté	Hypotenze
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Periferní edém

Periferní edém je známý, na dávce závislý nežádoucí účinek amlodipinu a byl též hlášen při podávání aliskirenu po uvedení na trh. Incidence periferního edému u přípravku Rasitrio byla v krátkodobých studiích s dvojí aktivní kontrolou 7,1 % v porovnání s 8,0 % u dvojkombinace aliskiren/amlodipin, 4,1 % u dvojkombinace amlodipin/hydrochlorothiazid a 2,0 % u dvojkombinace aliskiren/hydrochlorothiazid.

Incidence nežádoucích účinků s možným vztahem k hypotenzi byla v krátkodobé studii s aktivní kontrolou 4,9 % u přípravku Rasitrio v porovnání s až 3,7 % u dvojkombinací. U pacientů ≥ 65 let věku byla incidence u přípravku Rasitrio 10,2 % v porovnání s až 5,4 % u dvojkombinací.

Doplňkové informace o jednotlivých složkách

Další nežádoucí účinky, které byly již dříve hlášeny při podávání jednotlivých složek přípravku, se mohou při podávání přípravku Rasitrio objevit, přestože nebyly v klinických studiích pozorovány.

Aliskiren

Závažné nežádoucí účinky zahrnují anafylaktické reakce a angioedém, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh a mohou se vyskytnout vzácně (méně než 1 případ na 1000 pacientů). Nejčastějším nežádoucím účinkem byl průjem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků:

Znamé nežádoucí účinky aliskirenu jsou uvedeny v tabulce níže se stejnou konvencí, jaká byla dříve popsána u fixní kombinace.

Přípavek již není registrován

Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Anafylaktické reakce, reakce z přecitlivělosti
Srdeční poruchy	
Časté	Závratě
Méně časté	Palpitace, periferní edém
Cévní poruchy	
Méně časté	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Jaterní poruchy*, žloutenka, hepatitis, jaterní selhání**
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté	Závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně syndromu Stevens Johnson, toxické epidermální nekrolýzy (TEN), reakce sliznice úst, vyrážka, svědění, kopřivka
Vzácné	Angioedém, erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Arthralgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Akutní renální selhání, porucha funkce ledvin
Vyšetření	
Časté	Hyperkalémie
Méně časté	Zvýšené jaterní enzymy
Vzácné	Pokles hemoglobinu, snížený hematokrit, zvýšení krevního kreatininu

*V ojedinělých případech jaterního onemocnění s klinickými příznaky a laboratorními důkazy výraznější poruchy funkce jater.

**Včetně jednoho případu 'fulminantního selhání jater' hlášeného po uvedení na trh, u něhož nemohla být vyloučena příčinná souvislost s aliskirenem.

Popis vybraných nežádoucích účinků.

Během léčby aliskirenem se vyskytl reakce z přecitlivělosti včetně anafylaktických reakcí a angioedému.

V kontrolovaných klinických studiích se angioedém a reakce z přecitlivělosti během léčby aliskirenem objevily vzácně v poměru srovnatelném s placebem nebo komparátory.

Případy angioedému nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka) byly také zaznamenány v postmarketingovém sledování. Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (ACEI nebo ARB).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB.

Po uvedení na trh byly též hlášeny reakce z přecitlivělosti, včetně anafylaktických reakcí (viz bod 4.4).

V případě jakéhokoli příznaku nasvědčujícího reakci z přecitlivělosti/angioedému (zvláště potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otoky obličeje, končetin, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě) musí pacienti přerušit léčbu a kontaktovat lékaře (viz bod 4.4).

Arthralgie byla hlášena po uvedení na trh. V některých případech se objevila jako součást reakce z přecitlivělosti.

V postmarketingovém sledování byly hlášeny poruchy funkce ledvin a případy akutního selhání ledvin u rizikových pacientů (viz bod 4.4).

Laboratorní nálezy: V kontrolovaných klinických studiích byly klinicky relevantní změny standardních laboratorních parametrů dávány do souvislosti s podáváním aliskirenu méně často. V klinických studiích neměl aliskiren u pacientů s hypertenzí klinicky závažné účinky na celkový cholesterol, HDL-C (high density lipoprotein cholesterol), triacylglyceroly nalačno, glukózu nalačno nebo kyselinu močovou.

Hemoglobin a hematokrit: Byl pozorován malý pokles hemoglobinu a hematokritu (průměrný pokles o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových procent). Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu anemie. Tento účinek je možné vidět také u jiných léčebných přípravků působících na RAAS, např. u ACE inhibitorů a blokátorů angiotenzinových receptorů (ARB).

Sérový draslík: Při podání aliskirenu bylo pozorováno zvýšení sérového draslíku, které může být způsobeno současným užitím jiných přípravků působících na RAAS, nebo NSAID. Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

Pediatrická populace: S odvoláním na omezené množství bezpečnostních údajů dostupných z farmakokinetických studií u 39 hypertenzních dětí ve věku 6-17 let léčených aliskirenem lze očekávat podobnou četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků jako u hypertenzivních dospělých. Co se týče ostatních blokátorů RAAS, běžným nežádoucím účinkem u dětí léčených aliskirenem je bolest hlavy.

Amlodipin

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi vzácné	Leukopénie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	Alergické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi vzácné	Hyperglykémie
Psychiatrické poruchy	
Méně časté	Nespavost, změny nálady (včetně úzkosti), deprese
Vzácné	Zmatenost
Poruchy nervového systému	
Časté	Ospalost, bolest hlavy (zvláště na počátku terapie)
Méně časté	Třes, poruchy chuti, synkopy, hypestezie, parestezie
Velmi vzácné	Hypertonus, periferní neuropatie
Poruchy oka	
Méně časté	Poruchy zraku (včetně diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Tinitus
Srdeční poruchy	
Časté	Palpitace
Velmi vzácné	Infarkt myokardu, arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)
Cévní poruchy	
Časté	Návaly horka
Velmi vzácné	Vaskulitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Dušnost, rýma
Velmi vzácné	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Bolesti břicha, nevolnost
Méně časté	Zvracení, dyspepsie, změny stolice (včetně průjmu a zácpy), sucho v ústech
Velmi vzácné	Pankreatitida, gastritida, gingivální hyperplazie
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi vzácné	Hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů (většinou související s cholestázou)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté	Alopecie, purpura, změny barvy kůže, nadměrné pocení, svědění, vyrážka, exantém
Velmi vzácné	Angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté	Otok kotníků
Méně časté	Bolesti kloubů, bolesti svalů, svalové křeče, bolesti zad
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Poruchy močení, noční močení, zvýšená četnost močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	Impotence, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Otoky, únava
Méně časté	Bolest na hrudi, astenie, bolest, malátnost
Vyšetření	
Méně časté	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti

Byly hlášeny výjimečné případy extrapyramidového syndromu.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid byl rozsáhle předepisován mnoho let, často ve vyšších dávkách než jsou obsaženy v přípravku Rasitrio. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů léčených samotnými thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu:

Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné	Trombocytopenie, občas s purpurou
Velmi vzácné	Agranulocytóza, útlum kostní dřeně, hemolytická anémie, leukopenie
Není známo	Aplastická anémie
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	Přecitlivělost
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Hypokalémie
Časté	Hyperurikémie, hypomagnesémie, hyponatrémie
Vzácné	Hyperkalcémie, hyperglykémie, zhoršení metabolického stavu diabetiků
Velmi vzácné	Hypochlorémická alkalóza
Psychiatrické poruchy	
Vzácné	Deprese, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Vzácné	Závratě, boelsti hlavy, parestesie
Poruchy oka	
Vzácné	Poruchy zraku
Není známo	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem
Srdeční poruchy	
Vzácné	Srdeční arytmie
Cevní poruchy	
Časté	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi vzácné	Respirační nedostatečnost (včetně pneumonitidy a plicního edému)
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Snížená chuť k jídlu, mírná nevolnost a zvracení
Vzácné	Abdominální dyskomfort, zácpa, průjem
Velmi vzácné	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Vzácné	Intrahepatální cholestáza, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Kopřivka a další formy vyrážky
Vzácné	Reakce fotosenzitivity
Velmi vzácné	Kožní reakce podobné lupusu erythematodes, reaktivace kožního lupus erythematodes, nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza
Není známo	Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Není známo	Svalové křeče
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Dysfunkce ledvin, akutní renální selhání
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	Impotence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Není známo	Astenie, horečka
Vyšetření	
Velmi časté	Zvýšení cholesterolu a triacylglycerolů
Vzácné	Glykosurie

4.9 Předávkování

Příznaky

Nejpravděpodobnějším projevem předávkování přípravkem Rasitrio by byla hypotenze související s antihypertenzním účinkem kombinace aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid.

Nejpravděpodobnějším projevem předávkování aliskirenem by byla hypotenze související s jeho antihypertenzním účinkem.

Dostupné údaje naznačují, že předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vasodilataci a možnou reflexní tachykardii. Po podání amlodipinu byla hlášena výrazná a dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku končícího úmrtím.

Předávkování hydrochlorothiazidem je doprovázeno deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie, hyponatremie) a dehydratací vyplývající z nadměrné diurézy. Nejčastějšími projevy a příznaky předávkování je nauzea a ospalost. Hypokalemie může mít za následek svalové spazmy a/nebo akcentované srdeční arytmie související se souběžným užíváním digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmických léčivých přípravků.

Léčba

Při výskytu symptomatické hypotenze po podání přípravku Rasitrio musí být zahájena podpůrná léčba.

Klinicky významná hypotenze způsobená předávkováním amlodipinem vyžaduje aktivní kardiovaskulární podporu včetně časté monitorace srdečních a dýchacích funkcí, elevace končetin a kontroly cirkulačního objemu a množství vylučované moči.

Pokud není známa žádná kontraindikace, může být pro obnovení cévního tonu a krevního tlaku vhodné podání vazokonstriktoru. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosné pro reverzi účinků blokátorů kalciových kanálů.

V některých případech může být vhodné provést výplach žaludku. Podáním aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům do dvou hodin po požití amlodipinu 10 mg došlo ke snížení absorpce amlodipinu.

Vzhledem k vysokému navázání na proteiny není pravděpodobné, že by amlodipin mohl být odstraněn hemodialýzou.

Ve studii provedené u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin (ESRD) byla clearance aliskirenu prostřednictvím dialýzy nízká (<2 % perorální clearance). Dialýza proto není při předávkování aliskirenem vhodná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky působící na renin-angiotenzinový systém, inhibitory reninu; ATC kód C09XA54

Přípravek Rasitrio kombinuje tři sloučeniny s komplementárními antihypertenzními účinky pro úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí: aliskiren patří do třídy přímých inhibitorů reninu, amlodipin patří do třídy antagonistů kalcia a hydrochlorothiazid do skupiny thiazidových diuretik. V kombinaci konsolidované účinky inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému, vasodilatace vyvolané vápníkovými kanály a vylučování chloridu sodného redukuje krevní tlak ve vyšší míře než odpovídající dvojkombinace.

Kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

U hypertenzivních pacientů podání přípravku Rasitrio jednou denně vyvolalo klinicky významné snížení systolického i diastolického tlaku, které se udrželo po dobu celého 24hodinového dávkovacího intervalu. Větší snížení krevního tlaku u přípravku Rasitrio než u každé z dvojkombinací bylo pozorováno každou hodinu během 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku, včetně časných ranních hodin.

Přípravek Rasitrio byl studován v dvojité zaslepené, randomizované studii s aktivní kontrolou u 1181 pacientů, z nichž 773 bylo klasifikováno jako středně hypertenzivní (msSBP 160-180 mmHg) a 408 jako těžce hypertenzivní (msSBP >180 mmHg) při počátečním vyšetření. Velké množství z těchto pacientů bylo obézních (49 %) a více než 14 % z celé studijní populace mělo diabetes. Během prvních 4 týdnů dvojité zaslepené léčby dostávali pacienti trojkombinaci aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) nebo dvojkombinace aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) a amlodipin/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Po uplynutí 4 týdnů byli pacienti po dobu dalších 4 týdnů dvojité zaslepené léčby forsírovaně titrováni na vyšší dávky kombinace aliskiren/amlodipin/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg a amlodipin/HCTZ 10/25 mg.

V této studii přípravek Rasitrio v dávce 300/10/25 mg vyvolal statisticky významné průměrné snížení krevního tlaku (systolického/diastolického) z počáteční hodnoty 37,9/20,6 mmHg v porovnání s 31,4/18,0 mmHg u kombinace aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid (300/25 mg) a 30,8/17,0 mmHg u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid (10/25 mg) u pacientů se středně těžkou až těžkou hypertenzí. U pacientů s těžkou hypertenzí (SBP \geq 180 mmHg), snížení krevního tlaku z počáteční hodnoty pro přípravek Rasitrio, respektive dvojkombinací, činilo 49,5/22,5 mmHg v porovnání s 38,1/17,6 mmHg u kombinace aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid (300/25 mg) a 39,9/17,8 mmHg u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid (10/25 mg). V podskupině 588 pacientů, ve které byli pacienti nad 65 let zastoupeni vzácně a pacienti nad 75 let velmi vzácně, způsobila kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid (300/10/25 mg) způsobila průměrné snížení systolického/diastolického krevního tlaku 39,7/21,1 mmHg od počáteční hodnoty v porovnání s 31,3/18,74 mmHg pro aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg pro aliskiren/hydrochlorothiazid (300/25 mg) a 29,2/16,4 mmHg pro amlodipin/hydrochlorothiazid (10/25 mg) (podskupinu tvoří pacienti bez aberantní hodnoty, definované jako rozdíl mezi hodnotami systolického krevního tlaku (STK) \geq 10 mmHg na počáteční hodnotě nebo v koncovém bodě. Účinek přípravku Rasitrio byl pozorován již jeden týden po zahájení léčby. Hypotenzivní účinek u pacientů se středně těžkou až těžkou hypertenzí byl nezávislý na věku, pohlaví, rase, tělesné hmotnosti a onemocnění spojeným s nadváhou (metabolický syndrom a diabetes).

Přípravek Rasitrio byl spojen se signifikantním snížením aktivity reninu v plazmě (PRA)(-34 %) z počátečních hodnot, zatímco dvojkombinace amlodipin/hydrochlorothiazid PRA zvyšovala (+170 %). Klinický význam rozdílů v účinku na PRA není v současné době znám.

V 28 až 54týdenní otevřené studii byla účinnost hodnocena jako sekundární cílový parametr a přípravek Rasitrio v dávce 300/10/25 mg průměrně snižoval krevní tlak (systolický/diastolický) o 37,3/21,8 mmHg během 28 až 54 týdnů léčby. Účinek přípravku Rasitrio přetrvával po dobu jednoho roku léčby, bez známek ztráty účinku.

V randomizované, dvojité zaslepené, 36týdenní studii s aktivní kontrolou u starších pacientů, jejichž krevní tlak nebyl kontrolován kombinací aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg), byla další klinicky významná redukce krevního tlaku pozorována v týdnu 36 u pacientů, kteří dostávali přípravek Rasitrio v dávce 300/10/25 mg (od snížení v msSBP/msDBP 15,0/8,6 mmHg v týdnu 22 ke snížení 30,8/14,1 mmHg v týdnu 36).

Přípravek Rasitrio byl podán více než 1155 pacientům v dokončených klinických studiích, včetně 182 pacientů, kterým byl přípravek podáván po dobu jednoho roku nebo déle. Léčba přípravkem Rasitrio byla dobře tolerována v dávkách až 300 mg/10 mg/25 mg s celkovou četností výskytu nežádoucích účinků podobnou odpovídajícím dvojkombinacím, s výjimkou symptomatické hypotenze. Incidence nežádoucích účinků s možným vztahem k hypotenzi byla v krátkodobé studii s aktivní kontrolou 4,9 % u přípravku Rasitrio v porovnání s až 3,7 % u dvojkombinací. U pacientů ≥ 65 let věku byla incidence u přípravku Rasitrio 10,2 % v porovnání s až 5,4 % u dvojkombinací.

Incidence nežádoucích účinků neměla žádný vztah k pohlaví, věku (s výjimkou symptomatické hypotenze), tělesné hmotnosti, rase nebo etnické příslušnosti. Nežádoucí účinky byly zpravidla mírné a přechodné povahy. Velmi omezené údaje o bezpečnosti jsou k dispozici u pacientů nad 75 let věku nebo u pacientů s významnými kardiovaskulárními komorbiditami. K přerušení léčby kvůli klinickým nežádoucím účinkům došlo u 3,6 % pacientů léčených přípravkem Rasitrio v porovnání s 2,4 % u kombinace aliskiren/amlodipin, 0,7 % u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid a 2,7 % u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid.

Aliskiren

Aliskiren je perorálně účinný, nepeptidový, silný a selektivní přímý inhibitor lidského reninu.

Inhibicí enzymu reninu aliskiren inhibuje RAAS v bodě aktivace tím, že blokuje konverzi angiotenzinogenu na angiotenzin I a snižuje hladiny angiotenzinu I a angiotenzinu II. Zatímco ostatní léčivé přípravky, které inhibují RAAS (ACEI a blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB)), působí kompenzační zvýšení reninové aktivity v plazmě (PRA-plasma renin activity), léčba aliskirenem snižuje PRA u pacientů s hypertenzí přibližně o 50 až 80 %. Podobné snížení bylo pozorováno, když byl aliskiren kombinován s jinými antihypertenzními léčivými přípravky. Klinický význam rozdílů v účinku na PRA není v současnosti znám.

Hypertenze

U pacientů s hypertenzí aliskiren podaný jednou denně v dávkách 150 mg a 300 mg vyvolá na dávce závislé snížení jak systolického, tak i diastolického krevního tlaku. Toto snížení přetrvává po celý 24hodinový interval (prospěch přetrvává i v ranních hodinách) s průměrným poměrem mezi horní a dolní hodnotou diastolického tlaku až k 98 % pro dávku 300 mg. 85 až 90 % z maximálního snížení krevního tlaku bylo dosaženo po 2 týdnech podávání. Snížení krevního tlaku přetrvávalo v průběhu dlouhodobé terapie a bylo nezávislé na věku, pohlaví, tělesné hmotnosti a etnické příslušnosti. Aliskiren byl studován u 1864 pacientů ve věku 65 let a starších a u 426 pacientů ve věku 75 let a starších.

Ve studiích, kde byl aliskiren podáván v monoterapii, došlo k srovnatelnému poklesu krevního tlaku s ostatními skupinami antihypertenzních léčivých přípravků, včetně ACEI a ARB. Ve srovnání s diuretiky (hydrochlorothiazid – HCTZ) snížil aliskiren systolický/diastolický krevní tlak o 17,0/12,3 mmHg, HCTZ po dávce 25 mg snížil krevní tlak o 14,4/10,5 mmHg po 12 týdnech léčby.

Jsou dostupné studie s kombinovanou terapií s přidáním aliskirenu k diuretiku hydrochlorothiazidu, blokátoru vápníkových kanálů amlodipinu a k betablokátoru atenololu. Tyto kombinace byly dobře snášeny. Aliskiren vyvolal aditivní účinek na snížení krevního tlaku, pokud byl podáván s hydrochlorothiazidem.

Bezpečnost a účinnost terapie aliskirenem byla porovnávána s terapií ramipilem v 9měsíční non-inferioritní studii u 901 starších pacientů (≥ 65 let) s esenciální systolickou hypertenzí. Aliskiren 150 mg nebo 300 mg denně nebo ramipril 5 mg nebo 10 mg denně byly podávány po dobu 36 týdnů s možnou přídatnou terapií hydrochlorothiazidem (12,5 mg nebo 25 mg) v týdnu 12, a amlodipinem (5 mg nebo 10 mg) v týdnu 22. Během 12 týdnů snížila monoterapie aliskirenem systolický/diastolický krevní tlak o 14,0/5,1 mmHg, v porovnání s 11,6/3,6 mmHg u ramiprilu, což je v souladu s non-inferioritou aliskirenu vůči ramiprilu ve zvoleném dávkování, a rozdíly v systolickém a diastolickém krevním tlaku byly statisticky významné. Snášenlivost byla porovnatelná v obou léčebných ramenech, nicméně u ramiprilu byl v porovnání s aliskirenem mnohem častěji hlášen kašel (14,2 % vs. 4,4 %), zatímco u aliskirenu byl v porovnání s ramipilem častější průjem (6,6 % vs. 5,0 %).

V 8týdenní studii u 754 hypertenzních geriatrických pacientů ve věku 65 let nebo starších a geriatrických pacientů ve věku 75 let nebo starších (30 %) aliskiren v dávkách 75 mg, 150 mg a 300 mg poskytoval statisticky významné superiorní snížení krevního tlaku (systolický a diastolický) v porovnání s placebem. Žádné další snížení krevního tlaku nebylo zaznamenáno po dávce 300 mg ve srovnání s dávkou 150 mg aliskirenu. Všechny tři dávky byly dobře tolerovány jak u starších, tak u velmi starých pacientů.

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn hypotenzní účinek po podání první dávky ani vliv na srdeční frekvenci. Excesivní snížení krevního tlaku bylo pozorováno méně často (0,1 %) u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených monoterapií aliskirenem. Hypotenze byla také méně častá (< 1 %) v průběhu kombinované terapie s jinými antihypertenzivními léčivými přípravky. Po skončení terapie se krevní tlak v průběhu několika týdnů postupně vrátil k výchozím hodnotám bez známek rebound efektu u krevního tlaku a PRA.

V 36týdenní studii s 820 pacienty s ischemickou dysfunkcí levé komory srdeční nebyly při podávání aliskirenu zjištěny žádné změny v komorové přestavbě (hodnoceno pomocí endsystolického objemu levé komory) ve srovnání s placebem při současném pokračování v předchozí léčbě.

Kombinované incidence kardiovaskulárních úmrtí, hospitalizací pro srdeční selhání, opakovaných srdečních infarktů, cévních mozkových příhod a náhlých úmrtí s resuscitací byl podobný jak ve skupině, které byl podáván aliskiren, tak ve skupině, které bylo podáváno placebo. Ve skupině, které byl podáván aliskiren byl však vyšší výskyt hyperkalémie, hypotenze a poruchy funkce ledvin ve srovnání se skupinou užívající placebo.

Aliskiren byl hodnocen z pohledu kardiovaskulárního a/nebo renálního prospěchu v dvojité zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii u 8 606 pacientů s diabetem typu 2 a chronickým onemocněním ledvin (proteinurie a/nebo GFR < 60 ml/min/1,73 m²) s nebo bez kardiovaskulární choroby. Krevní tlak byl u většiny pacientů dobře kontrolován před zahájením léčby. Primárním cílem parametrem účinnosti byly složené kardiovaskulární a renální komplikace.

V této studii byl aliskiren 300 mg porovnáván s placebem jako doplněk standardní léčby, která zahrnovala buď inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor angiotenzinového receptoru. Tato studie byla ukončena předčasně, protože přínos aliskirenu u účastníků studie byl nepravděpodobný. Výsledky studie naznačily poměr rizika pro primární cíl 1,11 ve prospěch placeba (95 % interval spolehlivosti: 1,00, 1,23, oboustranné $p=0,05$). Navíc byl u aliskirenu v porovnání s placebem pozorován zvýšený výskyt nežádoucích příhod (37,9 % oproti 30,2 %). Zejména se zvýšila četnost renální dysfunkce (14,0 % oproti 12,1 %), hyperkalémie (38,9 % oproti 28,8 %), příhod se vztahem k hypotenzi (19,7 % oproti 16,2 %) a rozhodných parametrů mozkové mrtvice (3,4 % oproti 2,6 %). Zvýšená četnost mozkové mrtvice byla vyšší u pacientů s renální nedostatečností.

Účinek aliskirenu na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu není v současnosti znám.

V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o dlouhodobé účinnosti aliskirenu u pacientů se srdečním selháním (viz bod 4.4).

Srdeční elektrofyziologie

Nebyl hlášen žádný efekt na QT interval v randomizované dvojité zaslepené, placebem a aktivní látkou kontrolované studii, za použití standardní a Holterovy elektrokardiografie.

Amlodipin

Amlodipinová složka přípravku Rasitrio inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku. Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak i na nedihydropyridinová vazebná místa.

Kontrakce srdečního svalu a hladkého svalstva cév jsou závislé na přestupu extracelulárních iontů vápníku do těchto buněk přes specifické iontové kanály.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vasodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vesoje a vleže. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působí terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence, zvýšení rychlosti glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Stejně jako u ostatních blokátorů kalciových kanálů bylo hemodynamickými měřeními srdeční funkce v klidu nebo během zátěže (nebo při kardiostimulaci) u pacientů léčených amlodipinem s normální ventrikulární funkcí obvykle demonstrováno malé zvýšení srdečního indexu bez signifikantního vlivu na dp/dt nebo na koncový diastolický tlak v levé komoře nebo na objem. V hemodynamických studiích nebyl amlodipin doprovázen negativním inotropním účinkem, pokud byl podáván v rozmezí terapeutických dávek zdravým zvířatům a lidem, i když byl lidem současně podáván s betablokátory.

Amlodipin nepůsobil změnu funkce sinoatriálního uzlu ani atrioventrikulárního přenosu u zdravých zvířat nebo lidí. V klinických studiích, ve kterých byl amlodipin aplikován v kombinaci s betablokátory pacientům s hypertenzí nebo anginou pectoris, nebyly pozorovány nežádoucí účinky na elektrokardiografické parametry.

Bylo prokázáno, že amlodipin má pozitivní klinické účinky u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vazospastickou anginou pectoris a angiograficky prokázaným koronárním cévním onemocněním.

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu by měly být u pacientů s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, neboť mohou zvyšovat riziko budoucího vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.

Podávání u pacientů s hypertenzí

Randomizovaná dvojité zaslepená studie zaměřená na morbiditu a mortalitu, zvaná Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), byla provedena pro srovnání dvou novějších možností léčby mírné nebo středně těžké hypertenze: amlodipinu 2,5-10 mg/den (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10-40 mg/den (ACE-inhibitor) jako terapií první linie namísto podávání thiazidových diuretik, s chlorthalidonem 12,5-25 mg/denně.

Bylo randomizováno celkem 33357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let a starší, kteří byli sledováni průměrně po dobu 4,9 let. Tito pacienti vykazovali navíc ještě minimálně jeden rizikový faktor koronárního srdečního onemocnění, jako: předchozí infarkt myokardu či cévní mozková příhoda (>6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiná prokázaná kardiovaskulární onemocnění aterosklerotického původu (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), hladiny HDL-cholesterolu <35 mg/dl nebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofie levé srdeční komory diagnostikovaná na elektrokardiogramu nebo echokardiogramu (20,9 %) nebo kouření (21,9 %).

Primárním cílovým parametrem byl složený parametr fatálního koronárního onemocnění nebo nefatálního infarktu myokardu. V primárním cílovém parametru nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu: poměr rizika (risk ratio - RR) 0,98 95 % CI (0,90-1,07) p=0,65. V sekundárních cílových parametrech byla incidence srdečního selhání (součást složeného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené chlorthalidonem (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52] p<0,001). V mortalitě z důvodu všech kauzalit však nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochlorothiazid

Primárním místem působení thiazidových diuretik v ledvinách je distální tubulus. Bylo prokázáno, že v kůře ledvin je receptor s vysokou afinitou, jako primární vazebné místo pro působení thiazidových diuretik a inhibici transportu NaCl v distálním tubulu. Mechanismus účinku thiazidových diuretik spočívá v inhibici společného nosiče (symporter) Na⁺Cl⁻ kompetitivně Cl⁻ místa, a tím je ovlivněn mechanismus reabsorpce elektrolytů: dochází přímo ke zvýšení vylučování sodíku a chloridů, přibližně ve stejném rozsahu, a nepřímo tímto diuretickým působením ke snížení plazmatického objemu s následným zvýšením plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu, ztráty draslíku močí a snížením hladiny draslíku v séru.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rasitrio u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci esenciální hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

Po perorálním podání tablety fixní kombinace aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu, byly dosaženy maximální koncentrace aliskirenu během 1-2 hodin, amlodipinu během 8 hodin a hydrochlorothiazidu během 2-3 hodin. Rychlost a rozsah absorpce aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu po podání tablety fixní kombinace jsou podobné jako po podání tablet jednotlivých přípravků.

Výsledky studie vlivu potravy s použitím standardní potravy s vysokým obsahem tuku prokázaly u tablet fixní kombinace 300/10/25 mg, že potrava snížila rychlost a rozsah absorpce aliskirenu z tablet fixní kombinace v podobném rozsahu jako u monoterapie aliskirenem. Potrava neměla vliv na farmakokinetiku amlodipinu nebo hydrochlorothiazidu v tabletách fixní kombinace.

Aliskiren

Absorpce

Po perorálním podání bylo vrcholové koncentrace aliskirenu v plazmě dosaženo za 1-3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost aliskirenu je přibližně 2-3 %. Potrava s vysokým obsahem tuku snižuje C_{max} o 85 % a AUC o 70 %. V rovnovážném stavu snižuje potrava s nízkým obsahem tuku u pacientů s hypertenzí C_{max} o 76 % a AUC o 67 %. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo v průběhu 5-7 dnů při podávání jednou denně a ustálený stav je přibližně dvakrát vyšší než po podání počáteční dávky.

Distribuce v organismu

Po intravenózním podání byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 135 l, což značí, že aliskiren se extenzivně distribuuje do extravaskulárního prostoru. Vazba aliskirenu na plazmatické proteiny je střední (47-51 %) a není závislá na koncentraci.

Biotransformace a eliminace z organismu

Průměrný poločas vylučování je přibližně 40 hodin (rozmezí 34-41 hodin). Aliskiren je převážně vylučován stolicí v nezměněné formě (78 %). Z celkové perorální dávky je přibližně 1,4 % metabolizováno. Za tento metabolismus je odpovědný enzym CYP3A4. Po perorálním podání je přibližně 0,6 % z podané dávky nalezeno v moči. Po intravenózním podání je průměrná plazmatická clearance přibližně 9 l za hodinu.

Linearita

Expozice aliskirenu vzrůstá více než je proporcionální zvýšené dávce. Po jednorázovém podání dávky v rozmezí 75 až 600 mg vedlo 2násobné zvýšení dávky k ~2,3 a 2,6násobnému zvýšení AUC a C_{max} . Nelinearita může být v rovnovážném stavu více zřetelná. Mechanismus odpovědný za odchylku od linearity nebyl identifikován. Možným mechanismem je saturace transportérů v místě absorpce nebo v oblasti hepatobiliární clearance.

Pediatrická populace

Ve farmakokinetické studii u 39 hypertenzních dětí léčených aliskirenem (ve věku 6-17 let) byla podávána denní dávka 2 mg/kg nebo 6 mg/kg aliskirenu ve formě granulí (3,125 mg), farmakokinetické parametry byl podobné těm u dospělých. Dostupné údaje nenaznačují, že by věk, tělesná hmotnost nebo pohlaví měly jakýkoli významný vliv na systémovou expozici aliskirenu (viz bod 4.2).

Amlodipin

Absorpce

Po perorální aplikaci terapeutické dávky samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6 až 12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla stanovena mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce v organismu

Distribuční objem je přibližně 21 kg. *In vitro* studie s amlodipinem ukázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího léku je vázáno na plazmatické proteiny.

Biotransformace a eliminace z organismu

Amlodipin je intenzivně (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neaktivní metabolity, z nichž 10 % původní sloučeniny a 60 % metabolitů je vylučováno močí.

Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7-8 dnů.

Linearita

V terapeutickém rozmezí dávek mezi 5 mg a 10 mg vykazuje amlodipin lineární farmakokinetiku.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Po perorálním podání dávky je absorpce hydrochlorothiazidu rychlá (T_{max} přibližně 2 h).

Vliv jídla na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má minimální klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu po perorálním podání je 70%.

Distribuce v organismu

Zdánlivý distribuční objem je 4-8 l/kg. Cirkulující hydrochlorothiazid se váže na bílkoviny séra (40-70 %), převážně na sérový albumin. Hydrochlorothiazid se také kumuluje v erytrocytech, přibližně na 3násobek hladiny v plazmě.

Biotransformace a eliminace z organismu

Hydrochlorothiazid se vylučuje převážně v nezměněné formě. Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem průměrně 6-15 hodin v terminální eliminační fázi. Při opakovaném podávání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu a pokud je podáván jednou denně, je kumulace minimální. Více než 95% absorbované dávky je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní tubulární sekrece.

Linearita

Zvýšení průměru AUC je lineární a dávkově proporcionální v terapeutickém rozmezí dávek.

Zvláštní populace

Přípravek Rasitrio je účinný antihypertenzní léčba podávaná jednou denně u dospělých pacientů, nezávisle na pohlaví, věku, tělesné hmotnosti a etnické příslušnosti.

Porucha funkce ledvin

Kvůli hydrochlorothiazidové složce je přípravek Rasitrio kontraindikován u pacientů s anurií nebo se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.4 a 4.2).

Farmakokinetika aliskirenu byla stanovována u pacientů s různým stupněm nedostatečnosti ledvin. Relativní AUC a C_{max} aliskirenu po jednorázovém podání v ustáleném stavu byly u pacientů s poruchou funkce ledvin v rozmezí 0,8 až 2násobku hladin zdravých jedinců. Tyto změny však nekorelovaly se závažností poškození funkce ledvin. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin není nutná úprava iniční dávky aliskirenu (viz body 4.2 a 4.4). Aliskiren se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin. Jednorázové podání aliskirenu v dávce 300 mg per os bylo spojeno s velmi malými změnami farmakokinetiky aliskirenu (změna C_{max} méně než 1,2násobná; zvýšení AUC až 1,6násobné) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Načasování hemodialýzy farmakokinetiku aliskirenu u ESRD pacientů významně neovlivnilo. Proto, pokud je podáván aliskirenu u hemodialyzovaných ESRD pacientů považováno za nezbytné, nemá úprava dávky u těchto pacientů opodstatnění. Nicméně podávání aliskirenu se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poškozením ledvin.

Jak se dá předpokládat pro látku, která je vylučována téměř výlučně ledvinami, má funkce ledvin významný vliv na kinetiku hydrochlorothiazidu. Při poruše funkce ledvin je zvýšená průměrná maximální plazmatická hladina a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu a exkrece močí je snížena. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 3násobné zvýšení hodnoty AUC hydrochlorothiazidu. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 8násobné zvýšení hodnoty AUC.

Porucha funkce jater

Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu nebyla u pacientů s mírným až závažným jaterním onemocněním signifikantně ovlivněna. Proto není u pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce jater nutná úprava počáteční dávky aliskirenu.

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené údaje. U pacientů s jaterní insuficiencí byla snížena clearance amlodipinu, což mělo za následek zvýšení AUC o 40-60 %. Proto je u pacientů s poškozením jater nutná opatrnost.

Geriatrickí pacienti

Údaje o systémové expozici po podání přípravku Rasitrio geriatrickým pacientům nejsou k dispozici. Při samostatném podání byla AUC aliskirenu u geriatrických osob (>65 let) o 50 % vyšší než u mladších osob. Doba do dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u starších i mladších jedinců. Clearance amlodipinu má u geriatrických pacientů tendenci se snižovat s následným nárůstem AUC a prodloužením eliminačního poločasu. Proto je při podávání přípravku Rasitrio pacientům ve věku 65 let a více doporučena zvláštní pozornost, a u pacientů ve věku 75 let a více mimořádná pozornost (viz body 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších pacientů ve srovnání s mladými dobrovolníky. K dispozici nejsou specifická data o účinku hydrochlorothiazidu u starších pacientů.

Pediatrická populace (do 18 let věku)

Farmakokinetika přípravku Rasitrio nebyla studována. Populační farmakokinetická studie byla provedena u 74 hypertenzivních dětí ve věku od 1 do 17 let (s 34 pacienty ve věku 6 až 12 let a 28 pacienty ve věku 13 až 17 let) léčených amlodipinem 1,25 až 20 mg podávaných jednou nebo dvakrát denně. U dětí od 6 do 12 let a u dospívajících 13-17 let věku byla typická perorální clearance (CL/F) 22,5, respektive 27,4 l/hod u mužského pohlaví a 16,4, respektive 21,3 l/hod u ženského pohlaví. Mezi jednotlivými subjekty byla pozorována značná variabilita v expozici. Data u dětí do 6 let věku jsou omezená.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Aliskiren/hydrochlorothiazid a aliskiren/amlodipin

Neklinické toxikologické studie přípravku Rasitrio nebyly provedeny, protože tyto studie byly provedeny u jednotlivých komponent přípravku.

Profil toxicity kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid a aliskiren/amlodipin byl důkladně charakterizován v rámci předklinických studií. Obě kombinace byly celkově dobře tolerovány u potkanů. Nález z 2- a 13týdenních studií toxicity per os byly konzistentní s těmi pro jednotlivé komponenty.

Aliskiren

Kancerogenní potenciál byl hodnocen ve 2leté studii na potkanech a v 6měsíční studii u transgenních myší. Žádný kancerogenní potenciál nebyl zjištěn. U potkanů byl po dávce 1500 mg/kg/den nalezen jeden adenom tlustého střeva a jeden cékální adenokarcinom, které nebyly statisticky signifikantní. Přestože má aliskiren známou dráždivost, bezpečnostní šíře pro člověka získaná ve studii u zdravých dobrovolníků při dávce 300 mg byla stanovena na 9-11násobek dle koncentrace ve stolici nebo 6násobek podle koncentrace v mukose ve srovnání s dávkou 250 mg/kg/den v kancerogenní studii u potkanů.

Aliskiren neměl žádný mutagenní potenciál v *in vitro* ani v *in vivo* studiích mutagenity. Tato stanovení zahrnovala testy *in vitro* na bakteriálních a savčích buňkách a *in vivo* stanovení na potkanech.

Studie reprodukční toxicity provedené s aliskirenem neodhalily žádný důkaz embryonální toxicity nebo teratogenity při dávkách do 600 mg/kg/den u potkanů nebo při dávce 100 mg/kg/den u králíků. Fertilita, prenatální ani postnatální vývoj nebyly u potkanů ovlivněny dávkami až do 250 mg/kg/den. Tyto dávky vyvolaly systémovou expozici u potkanů 1 až 4krát vyšší a u králíků 5krát vyšší, než jaká je expozice po maximální doporučené dávce u lidí (300 mg).

Farmakologické studie bezpečnosti neukázaly žádné nežádoucí účinky na centrální nervové, respirační nebo kardiovaskulární funkce. Výsledky toxicity po opakovaném podávání u zvířat odpovídaly známému potenciálu lokální dráždivosti nebo očekávaným farmakologickým účinkům aliskirenu.

Amlodipin

Bezpečnostní údaje pro amlodipin jsou dobře stanoveny, jak klinicky, tak neklinicky.

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkanými (samci) byli léčení amlodipinem besilas po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertolihových buněk.

Kancerogeneze/mutageneze

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné s léčivou látkou související účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

Hydrochlorothiazid

Předklinické hodnocení podporující podání hydrochlorothiazidu lidem zahrnovalo *in vitro* testy genotoxicity, reprodukční toxicity a studie kancerogenity na hlodavcích. Pro hydrochlorothiazid jsou dostupné rozsáhlé klinické údaje, které jsou uvedeny v odpovídajících oddílech.

Hydrochlorothiazid neměl žádné účinky na fertilitu u myši a potkanů obou pohlaví, pokud byly tyto druhy prostřednictvím potravy exponovány dávkám až 100 mg/kg/den, respektive 4 mg/kg/den, před kopulací a během březosti. Tyto dávky hydrochlorothiazidu u myši a potkanů představovaly 19-násobek, respektive 1,5-násobek, maximální doporučené denní dávky u člověka vyjádřené v mg/m². (Kalkulace uvažuje dávku 25 mg/den a pacienta 60 kg.)

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Kros повідon
Povidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastek
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu kalendářní blistry:
2 roky

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu blistry:
2 roky

PA/Alu/PVC – Alu kalendářní blistry:
18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu kalendářní blistry:
Jedno balení obsahuje 14, 28, 56, 98 tablet

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu blistry:
Jedno balení obsahuje 30, 90 tablet

Jednodávkové balení (perforovaný jednodávkový blistr) obsahuje 56x1 tabletu

Vícečetné balení s jednodávkovými blistry (perforovaný jednodávkový blistr) obsahuje 98x1 tabletu
(2 balení po 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu kalendářní blistry:
Jedno balení obsahuje 14, 28, 56 tablet
Vícečetné balení obsahuje 98 tablet (2 balení po 49)

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/730/037-048

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. listopad 2011
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Hnědá konvexní oválná tableta se zkosenými hranami s vyraženým "VIV" na jedné a "NVR" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rasitrio je indikován k léčbě esenciální hypertenze jako substituční léčba u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je dostatečně upraven po podání kombinace aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu podané současně a ve stejné dávce jako v kombinaci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Rasitrio je jedna tableta denně.

Pacienti užívající aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid ve formě tablet jednotlivých přípravků podávaných ve stejnou denní dobu mohou být převedeni na fixní kombinaci přípravku Rasitrio obsahující stejnou dávku jednotlivých komponent.

Fixní kombinace smí být podána teprve po vytitrování dávky jednotlivých komponent podávaných samostatně a dosažení stálého účinku. Dávkování by mělo být individualizováno a upraveno podle klinické odpovědi pacienta.

Zvláštní populace

Starší pacienti ve věku 65 let a více

Existují důkazy o zvýšeném riziku nežádoucích účinků spojených s hypotenzí u pacientů ve věku 65 let a starších léčených přípravkem Rasitrio. Proto je potřeba zvláštní opatrnosti při podávání přípravku Rasitrio pacientům ve věku 65 let a více.

Doporučená počáteční dávka aliskirenu u této skupiny pacientů je 150 mg. U většiny starších pacientů nevede zvýšení dávky na 300 mg k dalšímu klinicky významnému snížení krevního tlaku.

Starší pacienti ve věku 75 let a více

Velmi omezené údaje o užívání přípravku Rasitrio jsou k dispozici u pacientů ve věku 75 let a starších (viz bod 5.2). Užívání přípravku Rasitrio u pacientů ve věku 75 let a starších by mělo být omezeno na pacienty, u kterých je kontrola krevního tlaku stanovena na volnou kombinaci aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu podávaných současně bez průvodního bezpečnostního rizika, zejména hypotenze. Doporučena je mimořádná opatrnost, zahrnující častější monitorování krevního tlaku (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (zjištěná hodnota glomerulární filtrace (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m², respektive 59-30 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.4 a 5.2). Kvůli obsahu hydrochlorothiazidu je přípravek Rasitrio kontraindikován u pacientů s anurií a u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Současné podání přípravku Rasitrio s blokátory receptorů angiotenzinu II (ARB) nebo s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce jater nebo s progresivním onemocněním jater je při podávání přípravku Rasitrio nutná obezřetnost. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkovací schéma pro amlodipin (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rasitrio u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se polykají celé a zapíjejí se trochou vody. Přípravek Rasitrio se má užívat jednou denně s malým množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Grapefruitová šťáva by neměla být podávána současně s přípravkem Rasitrio (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, na jiné dihydropyridinové deriváty, nebo na jiné látky odvozené od sulfonamidů.
- Anamnéza angioedému v souvislosti s aliskirenem.
- Hereditární nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Anurie.
- Závažná porucha funkce ledvin (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatrémie, hyperkalcémie, symptomatická hyperurikémie a refrakterní hypokalémie.
- Závažná porucha funkce jater.
- Souběžné užívání aliskirenu s cyklosporinem a itraconazolem, dvěma silnými inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), a jinými účinnými inhibitory P-gp (např. chinidin), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).
- Těžká hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Překážka ve výtokové části levé srdeční komory (např. aortální stenóza vysokého stupně).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

V případě silného a přetrvávajícího průjmu musí být léčba přípravkem Rasitrio ukončena (viz bod 4.8).

Při podávání kterýchkoli antihypertenziv může výrazné snížení tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo ischemickou chorobou srdeční vést k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě.

Symptomatická hypotenze se objevovala s vyšší četností u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených přípravkem Rasitrio než u pacientů léčených dvojkombinací aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorothiazid nebo amlodipin/hydrochlorothiazid.

Hypersenzitivní reakce na hydrochlorothiazid se může u pacientů vyskytnout, ale její výskyt je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi nebo astmatem.

Systémový lupus erythematodes

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erythematodes.

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

U citlivých jedinců byly pozorovány hypotenze, synkopa, mozková mrtvice, hyperkalémie a změny funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), zejména v kombinaci s léčivými přípravky, které působí na tento systém (viz bod 5.1). Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron kombinací aliskirenu s inhibítorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorem receptoru pro angiotenzin II (ARB) se proto nedoporučuje. Pokud je současné podávání považováno za absolutně nezbytné, je nutné pečlivé monitorování krevního tlaku, renálních funkcí a hladiny elektrolytů.

Užití aliskirenu v kombinaci s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3).

Geriatrickí pacienti ve věku 65 let a více

Při podávání přípravku Rasitrio pacientům ve věku 65 let a starších je nutná zvýšená opatrnost. Symptomatická hypotenze se objevovala s vyšší četností u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených přípravkem Rasitrio než u pacientů léčených dvojkombinací aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorothiazid nebo amlodipin/hydrochlorothiazid. Pacienti ve věku 65 let a více jsou náchylnější k hypotenzii vyskytující se jako nežádoucí účinek při léčbě přípravkem Rasitrio (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Geriatrickí pacienti ve věku 75 let a více

O užívání přípravku Rasitrio u pacientů ve věku 75 let a starších jsou k dispozici velmi omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti. Doporučena je mimořádná opatrnost, zahrnující častější monitorování krevního tlaku (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Srdeční selhání

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu mají být pacientům s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, neboť mohou zvyšovat riziko vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.

Údaje o kardiovaskulární mortalitě a morbiditě při podávání přípravku Rasitrio pacientům se srdečním selháním nejsou k dispozici (viz bod 5.1).

Aliskiren je nutné užívat s obezřetností u pacientů se srdečním selháním léčených furosemidem nebo torasemidem (viz bod 4.5).

Riziko symptomatické hypotenze

Po zahájení léčby přípravkem Rasitrio by se mohla objevit symptomatická hypotenze v následujících případech:

- Pacienti se značnou objemovou deplecí nebo pacienti s deplecí solí (t.j. ti, kteří užívají vysoké dávky diuretik) nebo
- Kombinované užívání aliskirenu u jiných látek působících na RAAS.

Objemová deplece a deplece solí by měla být upravena před podáním přípravku Rasitrio nebo by léčba měla být zahájena pod přísným lékařským dohledem.

Nerovnováha elektrolytů

Léčba přípravkem Rasitrio se má zahájit pouze po úpravě hypokalémie a hypomagnesémie. Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hypokalémie nebo zhoršit již existující hypokalémii. U pacientů se zvýšenou ztrátou draslíku, například s nefropatiemi se ztrátami solí a prerenálním (kardiogenním) poškozením ledvin, by měla být podávána thiazidová diuretika s opatrností. Pokud se během léčby hydrochlorothiazidem vyvine hypokalémie, má být podávání přípravku Rasitrio přerušeno až do dosažení stabilní korekce hladiny draslíku.

Při užívání thiazidových diuretik se může objevit hypokalemie. Riziko hypokalemie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů a pacientů se souběžnou léčbou kortikosteroidy nebo adrenokortikotropním hormonem (ACTH) (viz body 4.5 a 4.8).

Naopak, po uvedení na trh bylo u aliskirenu pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru, která se může dále zvýšit po současném podání jiných přípravků působících na RAAS nebo po podání nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID). Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Užití aliskirenu v kombinaci s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3, 4.5 a 4.8).

Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hyponatrémie a hypochlorémické alkalózy nebo zhoršit již existující hyponatrémii. Byla pozorována hyponatrémie doprovázená neurologickými příznaky (nevolnost, progresivní dezorientace, apatie). Léčba hydrochlorothiazidem má být zahájena pouze po úpravě již existující hyponatrémie. V případě závažné nebo rychlé hyponatrémie, vyvíjející se během léčby přípravkem Rasitrio, by měla být léčba přerušena, dokud nedojde k normalizaci natrémie.

U všech pacientů léčených thiazidovými diuretiky má být pravidelně monitorována hladina elektrolytů, zejména draslíku, sodíku a hořčíku.

Thiazidy snižují vylučování vápníku močí a mohou způsobit intermitentní a lehké zvýšení vápníku v séru, při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů s hyperkalcémií a má být užíván pouze po korekci jakékoliv předcházející hyperkalcémie. Podávání přípravku Rasitrio má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcémie. Hladiny vápníku v séru je třeba během léčby thiazidy pravidelně monitorovat. Výrazná hyperkalcémie může svědčit o skrytém hyperparathyreoidismu. Před provedením testů na funkci příštítných tělísek musí být podávání thiazidů ukončeno.

Nebylo prokázáno, že by přípravek Rasitrio snižoval nebo předcházel hyponatrémii vyvolané diuretiky. Deficit chloridu je zpravidla mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Porucha funkce ledvin a jejich transplantace

Thiazidová diuretika mohou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vyvolat azotémii. Při léčbě přípravkem Rasitrio je u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučeno pravidelné monitorování sérových elektrolytů včetně draslíku, kreatininu a kyseliny močové. Nejsou zkušenosti s podáváním hypertenzním pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ nebo $1,70$ mg/dl u žen a ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ or $2,00$ mg/dl u mužů a/nebo zjištěná glomerulární filtrace (GFR) < 30 ml/min/1,73 m^2), dialýzou v anamnéze, nefrotickým syndromem nebo renovaskulární hypertenzí. Přípravek Rasitrio je kontraindikován u hypertenzních pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) nebo anurií (viz body 4.2 a 4.3). Úprava dávky není nutná u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin.

Opatrnosti je zapotřebí, stejně tak jako u jiných léčebných přípravků ovlivňujících RAAS, pokud je přípravek Rasitrio podáván v situacích, které mohou vést k poruše ledvin, jako je hypovolemie (např. v důsledku ztráty krve, prudkého nebo dlouhotrvajícího průjmu, dlouhodobého zvracení atd.), onemocnění srdce, jater, diabetes mellitus nebo onemocnění ledvin. Užití aliskirenu v kombinaci s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2). V postmarketingovém sledování bylo zaznamenáno akutní selhání ledvin u rizikových pacientů, léčených aliskirenem, které bylo reverzibilní po ukončení léčby. V případě, že se objeví jakékoli příznaky selhání ledvin, léčba aliskirenem musí být okamžitě ukončena.

U pacientů, kteří v nedávné době podstoupili transplantaci ledvin, nejsou s podáváním přípravku Rasitrio zkušenosti, proto je u těchto pacientů nutná opatrnost.

Porucha funkce jater

Přípravek Rasitrio je kontraindikován u hypertenzních pacientů s závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2). Opatrnosti je zapotřebí při podávání přípravku Rasitrio pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater nebo progresivním onemocněním jater (viz body 4.2 a 5.2).

Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a ACE jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší, dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u jiných vasodilatátorů je při užití amlodipinu u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií indikována zvláštní opatrnost.

Metabolické a endokrinní účinky

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu a triacylglycerolů a kyseliny močové. U pacientů s diabetem může být během léčby přípravkem Rasitrio nutná úprava dávkování insulinu nebo perorálních antidiabetik. Užití přípravku Rasitrio v kombinaci s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus (viz bod 4.3).

S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Rasitrio kontraindikován u symptomatické hyperurikémie (viz bod 4.3). Hydrochlorothiazid může zvýšit sérové hladiny kyseliny močové v důsledku snížené clearance kyseliny močové a může způsobit nebo zhoršit hyperurikémii stejně jako vyvolat dnu u vnímavých pacientů.

Thiazidy snižují vylučování vápníku močí a mohou způsobit intermitentní a lehké zvýšení vápníku v séru, při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů s hyperkalcémií a má být užíván pouze po korekci jakékoliv předcházející hyperkalcémie. Podávání přípravku Rasitrio má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcémie. Hladiny vápníku v séru je třeba během léčby thiazidy pravidelně monitorovat. Výrazná hyperkalcémie může svědčit o skrytém hyperparathyreoidismu. Před provedením testů na funkci příštítných tělísek musí být podávání thiazidů ukončeno.

Stenóza renální arterie

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií týkající se podávání přípravku Rasitrio pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u soliterní ledviny. Nicméně, stejně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém, existuje zvýšené riziko renální insuficience včetně akutního selhání ledvin, jestliže jsou pacienti se stenózou renální arterie léčeni aliskirenem. Proto je nutno u těchto pacientů postupovat s opatrností. Jestliže dojde k selhání ledvin, léčba musí být ukončena.

Anafylaktické reakce a angioedém

Během post-marketingového sledování byly při léčbě aliskirenem pozorovány anafylaktické reakce (viz bod 4.8). U pacientů léčených aliskirenem byl zaznamenán angioedém nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka), stejně tak jako u jiných léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém.

Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných léčivých přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory angiotenzinového receptoru) (viz bod 4.8).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB (viz bod 4.8).

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů predisponovaných k hypersenzitivitě.

U pacientů s angioedémem v anamnéze může být při léčbě aliskirenem zvýšené riziko výskytu angioedému (viz body 4.3 a 4.8). Při předepisování aliskirenu pacientům s angioedémem v anamnéze je nutná obezřetnost a tyto pacienty je nutné během léčby pečlivě sledovat (viz bod 4.8), zejména na začátku léčby.

Jestliže se vyskytnou anafylaktické reakce nebo angioedém, musí být léčba přípravkem Rasitrio okamžitě ukončena a musí být zajištěna vhodná léčba a monitorování stavu do úplného a trvalého vymizení příznaků tohoto onemocnění. Pacienti musí být informováni o nutnosti hlásit lékaři jakékoli známky nasvědčující alergickým reakcím, zejména obtížné dýchání nebo polykání, otok tváří, končetin, očí, rtů nebo jazyka. Jestliže je angioedém doprovázen otokem jazyka, hlasivek nebo hrtanu, musí být podán adrenalin. Dále je nutné provést opatření k udržení průchodnosti dýchacích cest.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby přípravkem Rasitrio objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Akutní glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, sulfonamid, je spojován s charakteristickou reakcí vedoucí k akutní přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Mezi příznaky patří akutní nástup snížené ostrosti zraku nebo bolest očí nastupující obvykle během několika hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčbou je co nejrychlejší zastavení léčby hydrochlorothiazidem. Pokud nitrooční tlak zůstává neupraven, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikovými faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou být dřívější alergie na sulfonamidy nebo penicilin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Informace o interakcích přípravku Rasitrio

Populační farmakokinetická analýza u pacientů s hypertenzí neodhalila žádné klinicky významné změny expozice v rovnovážném stavu (AUC) a C_{\max} aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu v porovnání s odpovídajícími dvojkombinacemi.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu sérového draslíku: Draslík-depleční účinek hydrochlorothiazidu je zmírněn draslík-šetřícím účinkem aliskirenu. Avšak tento očekávaný účinek hydrochlorothiazidu na draslík v séru by mohl být potencován jinými léčivými přípravky doprovázenými ztrátou draslíku a hypokalémií (např. jiná kaliummuretická diuretika, kortikosteroidy, laxativa, adrenokortikotropní hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, G penicilin, deriváty kyseliny salicylové). Naopak, současné podávání jiných látek ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků zvyšujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, heparin) může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současné podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

Léčivé přípravky ovlivněné poruchou koncentrace draslíku v séru: Pokud je přípravek Rasitrio podáván souběžně s léčivými přípravky, které jsou ovlivněny koncentrací draslíku v séru (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se periodické monitorování hladiny draslíku v séru.

Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitorů), acetylsalicylová kyselina, neselektivní NSAID: Stejně jako jiné léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinek aliskirenu. NSAID mohou také oslabit účinek diuretik a antihypertenzní aktivitu hydrochlorothiazidu.

U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti) může aliskiren a hydrochlorothiazid podávaný současně s NSAID vyvolat další zhoršení ledvinných funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je při užívání přípravku Rasitrio s NSAID vyžadována opatrnost, zejména u starších pacientů.

Informace o interakcích aliskirenu

Kontraindikované (viz bod 4.3)

- *Dvojitá blokáda RAAS*

Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u ostatních pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

- *Silné inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)*

Ve studii interakce s jednorázovými dávkami u zdravých osob se ukázalo, že cyklosporin (200 a 600 mg) zvyšuje při dávce aliskirenu 75 mg hladinu aliskirenu C_{\max} přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Zvyšování hladiny může narůstat se zvyšujícími se dávkami aliskirenu. U zdravých dobrovolníků itraconazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5krát a C_{\max} 5,8krát. Z toho důvodu je současné užívání aliskirenu a silných inhibitorů P-gp kontraindikováno (viz bod 4.3).

Nedoporučené (viz bod 4.2)

- *Grapefruitová šťáva*

Podání grapefruitové šťávy společně s aliskirenem mělo za následek pokles AUC a C_{max} aliskirenu. Při současném podání s aliskirenem 150 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 61 % a při současném podání s aliskirenem 300 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 38 %. Toto snížení je pravděpodobně způsobeno tím, že grapefruitová šťáva inhibuje polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu z gastrointestinálního traktu. Proto by kvůli riziku možného terapeutického selhání neměla být grapefruitová šťáva podávána současně s přípravkem Rasitrio.

Nutná obezřetnost při současném podání

- *Interakce P-gp*

V předklinických studiích byl MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) shledán jako hlavní efluxní transportní systém ovlivňující vstřebávání ve střevě a biliární exkreci aliskirenu. Rifampicin, který je induktorem P-gp, snižoval v klinickém hodnocení biologickou dostupnost aliskirenu průměrně o 50%. Jiné induktory P-gp (třezalka tečkovaná) mohou snížit biologickou dostupnost aliskirenu. Ačkoli toto nebylo u aliskirenu studováno, je známo, že P-gp také řídí absorpci různorodých substrátů do tkáně a inhibitory P-gp mohou zvýšit poměr koncentrací mezi tkání a plazmou. Proto mohou inhibitory P-gp více zvyšovat hladiny v tkáních než v plazmě. Potenciál pro lékové interakce v místě P-gp pravděpodobně záleží na stupni inhibice tohoto transportéru.

- *Středně silné inhibitory P-gp*

Současné podávání ketokonazolu (200 mg) nebo verapamilu (240 mg) s aliskirenem (300 mg) vedlo k 76 %, respektive 97 % zvýšení AUC aliskirenu. Za přítomnosti ketokonazolu nebo verapamilu je možné očekávat změny plazmatických hladin aliskirenu v rozmezích, kterých by bylo dosaženo po zdvojnásobení dávky aliskirenu; aliskiren v dávkách až do 600 mg, neboli při dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky, byl v kontrolovaných klinických studiích shledán jako dobře tolerovaný. Předklinické studie naznačují, že souběžné podávání aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinální absorpci aliskirenu a snižují exkreci žlučí. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván spolu s ketokonazolem, verapamilem nebo jinými středně silnými inhibitory P-gp (klarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- *Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku*

Současné podávání jiných látek ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků ovlivňujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, heparin), mohou vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současně podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u ostatních pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

- *Furosemid a torasemid*

Současné perorální podání aliskirenu a furosemidu nemělo vliv na farmakokinetiku aliskirenu, ale snižovalo expozici furosemidu o 20-30% (vliv aliskirenu na furosemid podávaný intramuskulárně nebo intravenózně nebyl zkoumán). Po opakovaných dávkách furosemidu (60 mg/den) podávaných současně s aliskirenem (300 mg/den) pacientům se srdečním selháním došlo ke snížení vylučování sodíku močí a redukci objemu moči během prvních 4 hodin o 31%, respektive 24%, v porovnání se samotným furosemidem. Průměrná hmotnost pacientů současně léčených furosemidem a 300 mg aliskirenu (84,6 kg) byla vyšší než hmotnost pacientů léčených samotným furosemidem (83,4 kg). Menší změny ve farmakokinetice a účinnosti furosemidu byly pozorovány u aliskirenu 150 mg/den.

Dostupné klinické údaje nenaznačují, že při souběžném podávání aliskirenu byly použity vyšší dávky torasemidu. Je známo, že vylučování torasemidu ledvinami je zprostředkováno organickými aniontovými transportéry (OAT). Aliskiren je jen minimálně vylučován ledvinami, a to pouze 0,6% dávky aliskirenu v moči po perorálním podání (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že u aliskirenu bylo prokázáno, že je substrátem pro organický anionty transponující polypeptid 1A2 (OATP1A2) (viz interakce s inhibitory organických anionty transportujících polypeptidů (OATP) je zde potenciál aliskirenu snížit expozici torasemidu v plazmě interferencí do absorpčního procesu.

U pacientů léčených současně aliskirenem a furosemidem per os nebo torasemidem se proto doporučuje sledování účinků furosemidu nebo torasemidu při zahájení léčby a úpravě dávek furosemidu, torasemidu nebo aliskirenu, aby se zabránilo změnám objemu extracelulární tekutiny a možné nadměrné objemové zátěži (viz bod 4.4).

- *Warfarin*

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarinu nebyly hodnoceny.

- *Interakce s potravou*

Potrava (s nízkým nebo vysokým obsahem tuku) značně snížila absorpci aliskirenu (viz bod 4.2).

Bez interakcí

- Léčivé látky, které byly studovány v klinických farmakokinetických studiích a se kterými nebyly nalezeny interakce, byly acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-mononitrát a hydrochlorothiazid.

- Souběžné podávání aliskirenu buď s metforminem (↓17 %), amlodipinem (↑29 %) nebo cimetidinem (↑19 %) mělo za následek změny mezi 20 % a 30 % v C_{max} nebo AUC aliskirenu. Při podávání s atorvastatinem se AUC a C_{max} aliskirenu v rovnovážném stavu zvýšily o 50 %. Souběžné podávání aliskirenu nemělo významný vliv na farmakokinetiku atorvastatinu, metforminu nebo amlodipinu. Výsledkem je zjištění, že pro aliskiren a tyto souběžně podávané léčivé přípravky není nutná úprava dávkování.

- Aliskiren může nepatrně snížit biologickou dostupnost digoxinu a verapamilu.

- *Interakce CYP450*

Aliskiren neinhibuje isoenzymy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Proto se neočekává, že by aliskiren ovlivňoval systémovou expozici látkami, které inhibují nebo indukují tyto enzymy nebo jsou jimi metabolizovány. Aliskiren je jen minimálně metabolizován enzymy cytochromu P450. Interakce v důsledku inhibice nebo indukce isoenzymů CYP450 se proto neočekávají. Nicméně inhibitory CYP3A4 také často ovlivňují P-gp. Proto lze očekávat zvýšenou expozici aliskirenu při souběžném podávání inhibitorů CYP3A4, které také inhibují P-gp (ostatní interakce P-gp viz bod 4.5).

- *Substráty nebo slabé inhibitory P-gp*

Nebyly pozorovány závažné interakce s atenolem, digoxinem, amlodipinem nebo cimetidinem. Pokud je podáván s atorvastatinem (80 mg), AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážném stavu se zvyšuje o 50 %. V experimentu na zvířatech se prokázalo, že P-gp určuje biologickou dostupnost aliskirenu. Induktory P-gp (třezalka, rifampicin) proto mohou biologickou dostupnost aliskirenu snižovat.

- *Inhibitory polypeptidického transportního mechanismu pro organické anionty (OATP)*

Předklinické studie ukázaly, že aliskiren může být substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty. Při současném podání proto existuje možnost interakcí mezi inhibitory OATP a aliskirenem (viz interakce s grapefruitovou šťávou).

Informace o interakcích amlodipinu

Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

Při současném podávání je nutná opatrnost

- *CYP3A inhibitory*

Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

- *Induktory CYP3A4*

Nejsou dostupné žádné údaje o účincích induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné užívání s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést ke snížené plazmatické koncentraci amlodipinu. Proto je třeba amlodipin spolu s induktory CYP3A4 podávat s opatrností.

- *Grapefruitová šťáva*

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku.

- *Dantrolen (infuze)*

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalémií. Z důvodu možného rizika hyperkalémie je nutné se u pacientů se sklonem ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky

- Účinky amlodipinu na snižování krevního tlaku se sčítají s účinky jiných antihypertenziv.

- Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně.

Žádné interakce

- V klinických studiích interakcí neovlivňoval amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu ani cyklosporinu.

Informace o interakcích hydrochlorothiazidu

Při souběžné aplikaci následujících léčivých přípravků s thiazidovými diuretiky může dojít k interakci:

Nedoporučuje se

- *Lithium*

Renální clearance lithia je thiazidy snížena, proto může hydrochlorothiazid zvyšovat riziko toxicity lithia. Souběžné podávání lithia a hydrochlorothiazidu se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace nezbytná, doporučuje se během souběžného podávání pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Při současném podávání je nutná opatrnost

- *Alkohol, barbituráty nebo narkotika*

Současné podání thiazidových diuretik s látkami, které mají vliv na snížení krevního tlaku (např. snížením činnosti sympatické centrální nervové soustavy nebo přímou vasodilací) může potencovat ortostatickou hypotenzi.

- *Amantadin*

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat nežádoucí účinky vyvolané amantadinem.

- *Antidiabetika (např. inzulín a perorální antidiabetika)*

Thiazidy mohou změnit glukózovou toleranci. Úprava dávky antidiabetika může být nezbytná (viz bod 4.4). Metformin by měl být používán pouze s opatrností kvůli riziku laktátové acidózy vyvolané možným funkčním renálním selháním spojeným s hydrochlorothiazidem.

- *Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující motilitu žaludku*

Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku. Naopak se předpokládá, že prokinetika, jako je cisaprid, mohou snížit biologickou dostupnost thiazidových diuretik.

- *Léčivé přípravky používané k léčbě dny*

Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové. Může být zapotřebí zvýšení dávky probenecidu a sulfapyrazonu. Současné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k allopurinolu.

- *Léčivé přípravky, které mohou vyvolat torsades de pointes*

Vzhledem k riziku hypokalémie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností při současném podávání léčivých přípravků, které mohou vyvolat *torsades de pointes*, zejména antiarytmik třídy Ia a III a některých antipsychotik.

- *Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu sodíku*

Hyponatrémické účinky diuretik mohou být zesíleny současným podáním léčivých přípravků jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika, atd. Opatrnost se doporučuje při dlouhodobém podávání těchto léčivých přípravků.

- *Betablokátory a diazoxid*

Současné použití thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykémie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.

- *Iontoměniče*

Absorpce thiazidových diuretik, zahrnujících hydrochlorothiazid, je snížena cholestyraminem nebo kolestipolem. To by mohlo vést k subterapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně střídání dávek hydrochlorothiazidu a poskytnutí tak, že hydrochlorothiazid je podán minimálně 4 hodiny před a 4-6 hodin po podání pryskyřic, by mělo teoreticky minimalizovat interakci.

- *Vitamin D a soli vápníku*

Podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Souběžné podávání thiazidových diuretik může vést k hyperkalcémii u pacientů se sklonem k hyperkalcémii (např. u hyperparatyreózy, malignity nebo vitamínem D zprostředkovaných stavů) zvýšením tubulární reabsorpce vápníku.

- *Nedepolarizující periferní myorelaxancia*

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek periferních myorelaxancií jako jsou deriváty kurare.

- *Cytotoxické látky*

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosfamid, methotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

- *Digoxin a jiné digitalisové glykosidy*

Thiazidy-indukovaná hypokalémie nebo hypomagnesemie podporují výskyt digitalisem indukovaných srdečních arytmií (viz bod 4.4).

- *Metyldopa*

Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anémie vyskytující se při současném podávání hydrochlorothiazidu a metyldopy.

- *Jodové kontrastní látky*

V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových přípravků. Pacienti by měli být před podáním rehydratováni.

- *Vasopresorické aminy (např. noradrenalin, adrenalin)*

Hydrochlorothiazid může snížit účinky vazopresorických aminů jako je noradrenalin. Klinický význam tohoto účinku je nejasný a není dostatečný k vyloučení jejich užití.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilitním věku/antikoncepce u mužů a žen

Lékaři předepisující Rasitrio by měli ženy ve fertilitním věku informovat o potenciálním riziku terapie během těhotenství. Vzhledem k tomu, že přípravek Rasitrio by neměl být podáván ženám, které plánují otěhotnět, je doporučena včasná změna terapie na jiné antihypertenzivum dostatečně dlouho před plánovaným početím.

Těhotenství

Údaje o podávání aliskirenu těhotným ženám nejsou k dispozici. U potkanů a králíků nebyl aliskiren teratogenní (viz bod 5.3). Jiné látky, které působí přímo na renin-angiotenzin-aldosteronový systém však byly dávány do souvislosti s těžkými malformacemi plodu a úmrtím novorozenců. Stejně jako jakýkoli léčivý přípravek, který působí přímo na renin-angiotenzin-aldosteronový systém, aliskiren by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství nebo u žen, které plánují těhotenství, a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru (viz bod 4.3).

Bezpečnost amlodipinu v době těhotenství u člověka nebyla dosud stanovena. Reprodukční studie u potkanů s dávkami 50krát většími než maximální doporučené dávky u člověka neprokázaly kromě opožděného porodu a prodloužené doby porodu žádnou toxicitu (viz bod 5.3). Použití v těhotenství je doporučeno jen v tom případě, že není známa žádná bezpečnější alternativa nebo pokud onemocnění samotné představuje větší riziko pro matku a plod.

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit fetoplacentární perfúzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid by neměl být užíván k léčbě gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie s ohledem na riziko snížení objemu plazmy a placentární hypoperfúze bez příznivého vlivu na průběh onemocnění.

Hydrochlorothiazid by neměl být užíván k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy není možné použít jinou léčbu.

Přípravek Rasitrio by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Rasitrio je během druhého a třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Pokud dojde během terapie ke zjištění těhotenství, léčba přípravkem Rasitrio musí být co nejdříve ukončena.

Kojení

Není známo, zda se aliskiren a/nebo amlodipin vylučují do lidského mateřského mléka. Aliskiren byl vylučován do mléka kojících potkanů.

Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka v malém množství. Thiazidy podávané ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou inhibovat tvorbu mateřského mléka.

Používání přípravku Rasitrio během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Rasitrio používán během kojení, dávky by měly být co možná nejnižší.

Fertilita

Klinické údaje týkající se fertility při použití přípravku Rasitrio nejsou k dispozici.

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermie. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii u potkanů byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3). Fertilita potkanů nebyla při podávání aliskirenu v dávkách až 250 mg/kg/den a hydrochlorothiazidu v dávkách 4 mg/kg/den ovlivněna (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se však musí myslet na to, že při léčbě přípravkem Rasitrio se mohou někdy objevit závratě nebo ospalost.

Amlodipin může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacient užívající amlodipin trpí závratí, ospalostí, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností, může být jeho reakční schopnost snížena.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

Níže uvedený bezpečnostní profil přípravku Rasitrio je založen na klinických studiích provedených s přípravkem Rasitrio a na známých bezpečnostních profilech jednotlivých složek tohoto přípravku, aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu. Informace týkající se bezpečnosti přípravku Rasitrio u pacientů nad 75 let věku jsou omezené.

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými u přípravku Rasitrio jsou hypotenze a závratě. Nežádoucí účinky dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku Rasitrio (aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid) a uvedené v příslušných odstavcích u jednotlivých složek se mohou objevit též u přípravku Rasitrio.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků:

Nežádoucí účinky aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu jsou seřazeny níže podle četnosti výskytu, od nejčastějších, podle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Informace o přípravku Rasitrio

Poruchy nervového systému	
Časté	Závratě
Cévní poruchy	
Časté	Hypotenze
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Periferní edém

Periferní edém je známý, na dávce závislý nežádoucí účinek amlodipinu a byl též hlášen při podávání aliskirenu po uvedení na trh. Incidence periferního edému u přípravku Rasitrio byla v krátkodobých studiích s dvojí aktivní kontrolou 7,1 % v porovnání s 8,0 % u dvojkombinace aliskiren/amlodipin, 4,1 % u dvojkombinace amlodipin/hydrochlorothiazid a 2,0 % u dvojkombinace aliskiren/hydrochlorothiazid.

Incidence nežádoucích účinků s možným vztahem k hypotenzi byla v krátkodobé studii s aktivní kontrolou 4,9 % u přípravku Rasitrio v porovnání s až 3,7 % u dvojkombinací. U pacientů ≥ 65 let věku byla incidence u přípravku Rasitrio 10,2 % v porovnání s až 5,4 % u dvojkombinací.

Doplňkové informace o jednotlivých složkách

Další nežádoucí účinky, které byly již dříve hlášeny při podávání jednotlivých složek přípravku, se mohou při podávání přípravku Rasitrio objevit, přestože nebyly v klinických studiích pozorovány.

Aliskiren

Závažné nežádoucí účinky zahrnují anafylaktické reakce a angioedém, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh a mohou se vyskytnout vzácně (méně než 1 případ na 1000 pacientů). Nejčastějším nežádoucím účinkem byl průjem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků:

Znamé nežádoucí účinky aliskirenu jsou uvedeny v tabulce níže se stejnou konvencí, jaká byla dříve popsána u fixní kombinace.

Přípavek již není registrován

Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Anafylaktické reakce, reakce z přecitlivělosti
Srdeční poruchy	
Časté	Závratě
Méně časté	Palpitace, periferní edém
Cévní poruchy	
Méně časté	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Jaterní poruchy*, žloutenka, hepatitis, jaterní selhání**
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté	Závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně syndromu Stevens Johnson, toxické epidermální nekrolýzy (TEN), reakce sliznice úst, vyrážka, svědění, kopřivka
Vzácné	Angioedém, erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Arthralgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Akutní renální selhání, porucha funkce ledvin
Vyšetření	
Časté	Hyperkalémie
Méně časté	Zvýšené jaterní enzymy
Vzácné	Pokles hemoglobinu, snížený hematokrit, zvýšení krevního kreatininu

*V ojedinělých případech jaterního onemocnění s klinickými příznaky a laboratorními důkazy výraznější poruchy funkce jater.

**Včetně jednoho případu 'fulminantního selhání jater' hlášeného po uvedení na trh, u něhož nemohla být vyloučena příčinná souvislost s aliskirenem.

Popis vybraných nežádoucích účinků.

Během léčby aliskirenem se vyskytl reakce z přecitlivělosti včetně anafylaktických reakcí a angioedému.

V kontrolovaných klinických studiích se angioedém a reakce z přecitlivělosti během léčby aliskirenem objevily vzácně v poměru srovnatelném s placebem nebo komparátory.

Případy angioedému nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka) byly také zaznamenány v postmarketingovém sledování. Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (ACEI nebo ARB).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB.

Po uvedení na trh byly též hlášeny reakce z přecitlivělosti, včetně anafylaktických reakcí (viz bod 4.4).

V případě jakéhokoli příznaku nasvědčujícího reakci z přecitlivělosti/angioedému (zvláště potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otoky obličeje, končetin, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě) musí pacienti přerušit léčbu a kontaktovat lékaře (viz bod 4.4).

Arthralgie byla hlášena po uvedení na trh. V některých případech se objevila jako součást reakce z přecitlivělosti.

V postmarketingovém sledování byly hlášeny poruchy funkce ledvin a případy akutního selhání ledvin u rizikových pacientů (viz bod 4.4).

Laboratorní nálezy: V kontrolovaných klinických studiích byly klinicky relevantní změny standardních laboratorních parametrů dávány do souvislosti s podáváním aliskirenu méně často. V klinických studiích neměl aliskiren u pacientů s hypertenzí klinicky závažné účinky na celkový cholesterol, HDL-C (high density lipoprotein cholesterol), triacylglyceroly nalačno, glukózu nalačno nebo kyselinu močovou.

Hemoglobin a hematokrit: Byl pozorován malý pokles hemoglobinu a hematokritu (průměrný pokles o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových procent). Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu anemie. Tento účinek je možné vidět také u jiných léčebných přípravků působících na RAAS, např. u ACE inhibitorů a blokátorů angiotenzinových receptorů (ARB).

Sérový draslík: Při podání aliskirenu bylo pozorováno zvýšení sérového draslíku, které může být způsobeno současným užitím jiných přípravků působících na RAAS, nebo NSAID. Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

Pediatrická populace: S odvoláním na omezené množství bezpečnostních údajů dostupných z farmakokinetických studií u 39 hypertenzních dětí ve věku 6-17 let léčených aliskirenem lze očekávat podobnou četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků jako u hypertenzivních dospělých. Co se týče ostatních blokátorů RAAS, běžným nežádoucím účinkem u dětí léčených aliskirenem je bolest hlavy.

Amlodipin

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi vzácné	Leukopénie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	Alergické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi vzácné	Hyperglykémie
Psychiatrické poruchy	
Méně časté	Nespavost, změny nálady (včetně úzkosti), deprese
Vzácné	Zmatenost
Poruchy nervového systému	
Časté	Ospalost, bolest hlavy (zvláště na počátku terapie)
Méně časté	Třes, poruchy chuti, synkopy, hypestezie, parestezie
Velmi vzácné	Hypertonus, periferní neuropatie
Poruchy oka	
Méně časté	Poruchy zraku (včetně diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Tinitus
Srdeční poruchy	
Časté	Palpitace
Velmi vzácné	Infarkt myokardu, arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)
Cévní poruchy	
Časté	Návaly horka
Velmi vzácné	Vaskulitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Dušnost, rýma
Velmi vzácné	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Bolesti břicha, nevolnost
Méně časté	Zvracení, dyspepsie, změny stolice (včetně průjmu a zácpy), sucho v ústech
Velmi vzácné	Pankreatitida, gastritida, gingivální hyperplazie
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi vzácné	Hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů (většinou související s cholestázou)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté	Alopecie, purpura, změny barvy kůže, nadměrné pocení, svědění, vyrážka, exantém
Velmi vzácné	Angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté	Otok kotníků
Méně časté	Bolesti kloubů, bolesti svalů, svalové křeče, bolesti zad
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Poruchy močení, noční močení, zvýšená četnost močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	Impotence, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Otoky, únava
Méně časté	Bolest na hrudi, astenie, bolest, malátnost
Vyšetření	
Méně časté	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti

Byly hlášeny výjimečné případy extrapyramidového syndromu.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid byl rozsáhle předepisován mnoho let, často ve vyšších dávkách než jsou obsaženy v přípravku Rasitrio. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů léčených samotnými thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu:

Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné	Trombocytopenie, občas s purpurou
Velmi vzácné	Agranulocytóza, útlum kostní dřeně, hemolytická anémie, leukopenie
Není známo	Aplastická anémie
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	Přecitlivělost
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Hypokalémie
Časté	Hyperurikémie, hypomagnesémie, hyponatrémie
Vzácné	Hyperkalcémie, hyperglykémie, zhoršení metabolického stavu diabetiků
Velmi vzácné	Hypochlorémická alkalóza
Psychiatrické poruchy	
Vzácné	Deprese, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Vzácné	Závratě, boelsti hlavy, parestesie
Poruchy oka	
Vzácné	Poruchy zraku
Není známo	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem
Srdeční poruchy	
Vzácné	Srdeční arytmie
Cevní poruchy	
Časté	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi vzácné	Respirační nedostatečnost (včetně pneumonitidy a plicního edému)
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Snížená chuť k jídlu, mírná nevolnost a zvracení
Vzácné	Abdominální dyskomfort, zácpa, průjem
Velmi vzácné	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Vzácné	Intrahepatální cholestáza, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Kopřivka a další formy vyrážky
Vzácné	Reakce fotosenzitivity
Velmi vzácné	Kožní reakce podobné lupusu erythematodes, reaktivace kožního lupus erythematodes, nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza
Není známo	Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Není známo	Svalové křeče
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Dysfunkce ledvin, akutní renální selhání
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	Impotence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Není známo	Astenie, horečka
Vyšetření	
Velmi časté	Zvýšení cholesterolu a triacylglycerolů
Vzácné	Glykosurie

4.9 Předávkování

Příznaky

Nejpravděpodobnějším projevem předávkování přípravkem Rasitrio by byla hypotenze související s antihypertenzním účinkem kombinace aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid.

Nejpravděpodobnějším projevem předávkování aliskirenem by byla hypotenze související s jeho antihypertenzním účinkem.

Dostupné údaje naznačují, že předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vasodilataci a možnou reflexní tachykardii. Po podání amlodipinu byla hlášena výrazná a dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku končícího úmrtím.

Předávkování hydrochlorothiazidem je doprovázeno deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie, hyponatremie) a dehydratací vyplývající z nadměrné diurézy. Nejčastějšími projevy a příznaky předávkování je nauzea a ospalost. Hypokalemie může mít za následek svalové spazmy a/nebo akcentované srdeční arytmie související se souběžným užíváním digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmických léčivých přípravků.

Léčba

Při výskytu symptomatické hypotenze po podání přípravku Rasitrio musí být zahájena podpůrná léčba.

Klinicky významná hypotenze způsobená předávkováním amlodipinem vyžaduje aktivní kardiiovaskulární podporu včetně časté monitorace srdečních a dýchacích funkcí, elevace končetin a kontroly cirkulačního objemu a množství vylučované moči.

Pokud není známa žádná kontraindikace, může být pro obnovení cévního tonu a krevního tlaku vhodné podání vazokonstriktoru. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosné pro reverzi účinků blokátorů kalciových kanálů.

V některých případech může být vhodné provést výplach žaludku. Podáním aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům do dvou hodin po požití amlodipinu 10 mg došlo ke snížení absorpce amlodipinu.

Vzhledem k vysokému navázání na proteiny není pravděpodobné, že by amlodipin mohl být odstraněn hemodialýzou.

Ve studii provedené u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin (ESRD) byla clearance aliskirenu prostřednictvím dialýzy nízká (<2 % perorální clearance). Dialýza proto není při předávkování aliskirenem vhodná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky působící na renin-angiotenzinový systém, inhibitory reninu; ATC kód C09XA54

Přípravek Rasitrio kombinuje tři sloučeniny s komplementárními antihypertenzními účinky pro úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí: aliskiren patří do třídy přímých inhibitorů reninu, amlodipin patří do třídy antagonistů kalcia a hydrochlorothiazid do skupiny thiazidových diuretik. V kombinaci konsolidované účinky inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému, vasodilatace vyvolané vápníkovými kanály a vylučování chloridu sodného redukuje krevní tlak ve vyšší míře než odpovídající dvojkombinace.

Kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

U hypertenzivních pacientů podání přípravku Rasitrio jednou denně vyvolalo klinicky významné snížení systolického i diastolického tlaku, které se udrželo po dobu celého 24hodinového dávkovacího intervalu. Větší snížení krevního tlaku u přípravku Rasitrio než u každé z dvojkombinací bylo pozorováno každou hodinu během 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku, včetně časných ranních hodin.

Přípravek Rasitrio byl studován v dvojité zaslepené, randomizované studii s aktivní kontrolou u 1181 pacientů, z nichž 773 bylo klasifikováno jako středně hypertenzivní (msSBP 160-180 mmHg) a 408 jako těžce hypertenzivní (msSBP >180 mmHg) při počátečním vyšetření. Velké množství z těchto pacientů bylo obézních (49 %) a více než 14 % z celé studijní populace mělo diabetes. Během prvních 4 týdnů dvojité zaslepené léčby dostávali pacienti trojkombinaci aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) nebo dvojkombinace aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) a amlodipin/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Po uplynutí 4 týdnů byli pacienti po dobu dalších 4 týdnů dvojité zaslepené léčby forsírovaně titrováni na vyšší dávky kombinace aliskiren/amlodipin/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg a amlodipin/HCTZ 10/25 mg.

V této studii přípravek Rasitrio v dávce 300/10/25 mg vyvolal statisticky významné průměrné snížení krevního tlaku (systolického/diastolického) z počáteční hodnoty 37,9/20,6 mmHg v porovnání s 31,4/18,0 mmHg u kombinace aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid (300/25 mg) a 30,8/17,0 mmHg u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid (10/25 mg) u pacientů se středně těžkou až těžkou hypertenzí. U pacientů s těžkou hypertenzí (SBP \geq 180 mmHg), snížení krevního tlaku z počáteční hodnoty pro přípravek Rasitrio, respektive dvojkombinací, činilo 49,5/22,5 mmHg v porovnání s 38,1/17,6 mmHg u kombinace aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid (300/25 mg) a 39,9/17,8 mmHg u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid (10/25 mg). V podskupině 588 pacientů, ve které byli pacienti nad 65 let zastoupeni vzácně a pacienti nad 75 let velmi vzácně, způsobila kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid (300/10/25 mg) způsobila průměrné snížení systolického/diastolického krevního tlaku 39,7/21,1 mmHg od počáteční hodnoty v porovnání s 31,3/18,74 mmHg pro aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg pro aliskiren/hydrochlorothiazid (300/25 mg) a 29,2/16,4 mmHg pro amlodipin/hydrochlorothiazid (10/25 mg) (podskupinu tvoří pacienti bez aberantní hodnoty, definované jako rozdíl mezi hodnotami systolického krevního tlaku (STK) \geq 10 mmHg na počáteční hodnotě nebo v koncovém bodě. Účinek přípravku Rasitrio byl pozorován již jeden týden po zahájení léčby. Hypotenzivní účinek u pacientů se středně těžkou až těžkou hypertenzí byl nezávislý na věku, pohlaví, rase, tělesné hmotnosti a onemocnění spojeným s nadváhou (metabolický syndrom a diabetes).

Přípravek Rasitrio byl spojen se signifikantním snížením aktivity reninu v plazmě (PRA)(-34 %) z počátečních hodnot, zatímco dvojkombinace amlodipin/hydrochlorothiazid PRA zvyšovala (+170 %). Klinický význam rozdílů v účinku na PRA není v současné době znám.

V 28 až 54týdenní otevřené studii byla účinnost hodnocena jako sekundární cílový parametr a přípravek Rasitrio v dávce 300/10/25 mg průměrně snižoval krevní tlak (systolický/diastolický) o 37,3/21,8 mmHg během 28 až 54 týdnů léčby. Účinek přípravku Rasitrio přetrvával po dobu jednoho roku léčby, bez známek ztráty účinku.

V randomizované, dvojité zaslepené, 36týdenní studii s aktivní kontrolou u starších pacientů, jejichž krevní tlak nebyl kontrolován kombinací aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg), byla další klinicky významná redukce krevního tlaku pozorována v týdnu 36 u pacientů, kteří dostávali přípravek Rasitrio v dávce 300/10/25 mg (od snížení v msSBP/msDBP 15,0/8,6 mmHg v týdnu 22 ke snížení 30,8/14,1 mmHg v týdnu 36).

Přípravek Rasitrio byl podán více než 1155 pacientům v dokončených klinických studiích, včetně 182 pacientů, kterým byl přípravek podáván po dobu jednoho roku nebo déle. Léčba přípravkem Rasitrio byla dobře tolerována v dávkách až 300 mg/10 mg/25 mg s celkovou četností výskytu nežádoucích účinků podobnou odpovídajícím dvojkombinacím, s výjimkou symptomatické hypotenze. Incidence nežádoucích účinků s možným vztahem k hypotenzi byla v krátkodobé studii s aktivní kontrolou 4,9 % u přípravku Rasitrio v porovnání s až 3,7 % u dvojkombinací. U pacientů ≥ 65 let věku byla incidence u přípravku Rasitrio 10,2 % v porovnání s až 5,4 % u dvojkombinací.

Incidence nežádoucích účinků neměla žádný vztah k pohlaví, věku (s výjimkou symptomatické hypotenze), tělesné hmotnosti, rase nebo etnické příslušnosti. Nežádoucí účinky byly zpravidla mírné a přechodné povahy. Velmi omezené údaje o bezpečnosti jsou k dispozici u pacientů nad 75 let věku nebo u pacientů s významnými kardiovaskulárními komorbiditami. K přerušení léčby kvůli klinickým nežádoucím účinkům došlo u 3,6 % pacientů léčených přípravkem Rasitrio v porovnání s 2,4 % u kombinace aliskiren/amlodipin, 0,7 % u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid a 2,7 % u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid.

Aliskiren

Aliskiren je perorálně účinný, nepeptidový, silný a selektivní přímý inhibitor lidského reninu.

Inhibicí enzymu reninu aliskiren inhibuje RAAS v bodě aktivace tím, že blokuje konverzi angiotenzinogenu na angiotenzin I a snižuje hladiny angiotenzinu I a angiotenzinu II. Zatímco ostatní léčivé přípravky, které inhibují RAAS (ACEI a blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB)), působí kompenzační zvýšení reninové aktivity v plazmě (PRA-plasma renin activity), léčba aliskirenem snižuje PRA u pacientů s hypertenzí přibližně o 50 až 80 %. Podobné snížení bylo pozorováno, když byl aliskiren kombinován s jinými antihypertenzními léčivými přípravky. Klinický význam rozdílů v účinku na PRA není v současnosti znám.

Hypertenze

U pacientů s hypertenzí aliskiren podaný jednou denně v dávkě 150 mg a 300 mg vyvolá na dávce závislé snížení jak systolického, tak i diastolického krevního tlaku. Toto snížení přetrvává po celý 24hodinový interval (prospěch přetrvává i v ranních hodinách) s průměrným poměrem mezi horní a dolní hodnotou diastolického tlaku až k 98 % pro dávku 300 mg. 85 až 90 % z maximálního snížení krevního tlaku bylo dosaženo po 2 týdnech podávání. Snížení krevního tlaku přetrvávalo v průběhu dlouhodobé terapie a bylo nezávislé na věku, pohlaví, tělesné hmotnosti a etnické příslušnosti. Aliskiren byl studován u 1864 pacientů ve věku 65 let a starších a u 426 pacientů ve věku 75 let a starších.

Ve studiích, kde byl aliskiren podáván v monoterapii, došlo k srovnatelnému poklesu krevního tlaku s ostatními skupinami antihypertenzních léčivých přípravků, včetně ACEI a ARB. Ve srovnání s diuretiky (hydrochlorothiazid – HCTZ) snížil aliskiren systolický/diastolický krevní tlak o 17,0/12,3 mmHg, HCTZ po dávce 25 mg snížil krevní tlak o 14,4/10,5 mmHg po 12 týdnech léčby.

Jsou dostupné studie s kombinovanou terapií s přidáním aliskirenu k diuretiku hydrochlorthiazidu, blokátoru vápníkových kanálů amlodipinu a k betablokátoru atenololu. Tyto kombinace byly dobře snášeny. Aliskiren vyvolal aditivní účinek na snížení krevního tlaku, pokud byl podáván s hydrochlorthiazidem.

Bezpečnost a účinnost terapie aliskirenem byla porovnáována s terapií ramipilem v 9měsíční non-inferioritní studii u 901 starších pacientů (≥ 65 let) s esenciální systolickou hypertenzí. Aliskiren 150 mg nebo 300 mg denně nebo ramipril 5 mg nebo 10 mg denně byly podávány po dobu 36 týdnů s možnou přídatnou terapií hydrochlorothiazidem (12,5 mg nebo 25 mg) v týdnu 12, a amlodipinem (5 mg nebo 10 mg) v týdnu 22. Během 12 týdnů snížila monoterapie aliskirenem systolický/diastolický krevní tlak o 14,0/5,1 mmHg, v porovnání s 11,6/3,6 mmHg u ramiprilu, což je v souladu s non-inferioritou aliskirenu vůči ramiprilu ve zvoleném dávkování, a rozdíly v systolickém a diastolickém krevním tlaku byly statisticky významné. Snášenlivost byla porovnatelná v obou léčebných ramenech, nicméně u ramiprilu byl v porovnání s aliskirenem mnohem častěji hlášen kašel (14,2 % vs. 4,4 %), zatímco u aliskirenu byl v porovnání s ramipilem častější průjem (6,6 % vs. 5,0 %).

V 8týdenní studii u 754 hypertonických geriatrických pacientů ve věku 65 let nebo starších a geriatrických pacientů ve věku 75 let nebo starších (30 %) aliskiren v dávkách 75 mg, 150 mg a 300 mg poskytoval statisticky významné superiorní snížení krevního tlaku (systolický a diastolický) v porovnání s placebem. Žádné další snížení krevního tlaku nebylo zaznamenáno po dávce 300 mg ve srovnání s dávkou 150 mg aliskirenu. Všechny tři dávky byly dobře tolerovány jak u starších, tak u velmi starých pacientů.

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn hypotenzní účinek po podání první dávky ani vliv na srdeční frekvenci. Excesivní snížení krevního tlaku bylo pozorováno méně často (0,1 %) u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených monoterapií aliskirenem. Hypotenze byla také méně častá (< 1 %) v průběhu kombinované terapie s jinými antihypertenzivními léčivými přípravky. Po skončení terapie se krevní tlak v průběhu několika týdnů postupně vrátil k výchozím hodnotám bez známek rebound efektu u krevního tlaku a PRA.

V 36týdenní studii s 820 pacienty s ischemickou dysfunkcí levé komory srdeční nebyly při podávání aliskirenu zjištěny žádné změny v komorové přestavbě (hodnoceno pomocí endsystolického objemu levé komory) ve srovnání s placebem při současném pokračování v předchozí léčbě.

Kombinované incidence kardiovaskulárních úmrtí, hospitalizací pro srdeční selhání, opakovaných srdečních infarktů, cévních mozkových příhod a náhlých úmrtí s resuscitací byl podobný jak ve skupině, které byl podáván aliskiren, tak ve skupině, které bylo podáváno placebo. Ve skupině, které byl podáván aliskiren byl však vyšší výskyt hyperkalémie, hypotenze a poruchy funkce ledvin ve srovnání se skupinou užívající placebo.

Aliskiren byl hodnocen z pohledu kardiovaskulárního a/nebo renálního prospěchu v dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii u 8 606 pacientů s diabetem typu 2 a chronickým onemocněním ledvin (proteinurie a/nebo GFR < 60 ml/min/1,73 m²) s nebo bez kardiovaskulární choroby. Krevní tlak byl u většiny pacientů dobře kontrolován před zahájením léčby. Primárním cílem parametrem účinnosti byly složené kardiovaskulární a renální komplikace.

V této studii byl aliskiren 300 mg porovnáván s placebem jako doplněk standardní léčby, která zahrnovala buď inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor angiotenzinového receptoru. Tato studie byla ukončena předčasně, protože přínos aliskirenu u účastníků studie byl nepravděpodobný. Výsledky studie naznačily poměr rizika pro primární cíl 1,11 ve prospěch placeba (95 % interval spolehlivosti: 1,00, 1,23, oboustranné $p=0,05$). Navíc byl u aliskirenu v porovnání s placebem pozorován zvýšený výskyt nežádoucích příhod (37,9 % oproti 30,2 %). Zejména se zvýšila četnost renální dysfunkce (14,0 % oproti 12,1 %), hyperkalémie (38,9 % oproti 28,8 %), příhod se vztahem k hypotenzi (19,7 % oproti 16,2 %) a rozhodných parametrů mozkové mrtvice (3,4 % oproti 2,6 %). Zvýšená četnost mozkové mrtvice byla vyšší u pacientů s renální nedostatečností.

Účinek aliskirenu na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu není v současnosti znám.

V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o dlouhodobé účinnosti aliskirenu u pacientů se srdečním selháním (viz bod 4.4).

Srdeční elektrofyziologie

Nebyl hlášen žádný efekt na QT interval v randomizované dvojité zaslepené, placebem a aktivní látkou kontrolované studii, za použití standardní a Holterovy elektrokardiografie.

Amlodipin

Amlodipinová složka přípravku Rasitrio inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku. Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak i na nedihydropyridinová vazebná místa.

Kontrakce srdečního svalu a hladkého svalstva cév jsou závislé na přestupu extracelulárních iontů vápníku do těchto buněk přes specifické iontové kanály.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vasodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vesoje a vleže. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působí terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence, zvýšení rychlosti glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Stejně jako u ostatních blokátorů kalciových kanálů bylo hemodynamickými měřeními srdeční funkce v klidu nebo během zátěže (nebo při kardiostimulaci) u pacientů léčených amlodipinem s normální ventrikulární funkcí obvykle demonstrováno malé zvýšení srdečního indexu bez signifikantního vlivu na dp/dt nebo na koncový diastolický tlak v levé komoře nebo na objem. V hemodynamických studiích nebyl amlodipin doprovázen negativním inotropním účinkem, pokud byl podáván v rozmezí terapeutických dávek zdravým zvířatům a lidem, i když byl lidem současně podáván s betablokátory.

Amlodipin nepůsobil změnu funkce sinoatriálního uzlu ani atrioventrikulárního přenosu u zdravých zvířat nebo lidí. V klinických studiích, ve kterých byl amlodipin aplikován v kombinaci s betablokátory pacientům s hypertenzí nebo anginou pectoris, nebyly pozorovány nežádoucí účinky na elektrokardiografické parametry.

Bylo prokázáno, že amlodipin má pozitivní klinické účinky u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vazospastickou anginou pectoris a angiograficky prokázaným koronárním cévním onemocněním.

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu by měly být u pacientů s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, neboť mohou zvyšovat riziko budoucího vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.

Podávání u pacientů s hypertenzí

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie zaměřená na morbiditu a mortalitu, zvaná Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), byla provedena pro srovnání dvou novějších možností léčby mírné nebo středně těžké hypertenze: amlodipinu 2,5-10 mg/den (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10-40 mg/den (ACE-inhibitor) jako terapií první linie namísto podávání thiazidových diuretik, s chlorthalidonem 12,5-25 mg/denně.

Bylo randomizováno celkem 33357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let a starší, kteří byli sledováni průměrně po dobu 4,9 let. Tito pacienti vykazovali navíc ještě minimálně jeden rizikový faktor koronárního srdečního onemocnění, jako: předchozí infarkt myokardu či cévní mozková příhoda (>6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiná prokázaná kardiovaskulární onemocnění aterosklerotického původu (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), hladiny HDL-cholesterolu <35 mg/dl nebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofie levé srdeční komory diagnostikovaná na elektrokardiogramu nebo echokardiogramu (20,9 %) nebo kouření (21,9 %).

Primárním cílovým parametrem byl složený parametr fatálního koronárního onemocnění nebo nefatálního infarktu myokardu. V primárním cílovém parametru nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu: poměr rizika (risk ratio - RR) 0,98 95 % CI (0,90-1,07) p=0,65. V sekundárních cílových parametrech byla incidence srdečního selhání (součást složeného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené chlorthalidonem (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52] p<0,001). V mortalitě z důvodu všech kauzalit však nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochlorothiazid

Primárním místem působení thiazidových diuretik v ledvinách je distální tubulus. Bylo prokázáno, že v kůře ledvin je receptor s vysokou afinitou, jako primární vazebné místo pro působení thiazidových diuretik a inhibici transportu NaCl v distálním tubulu. Mechanismus účinku thiazidových diuretik spočívá v inhibici společného nosiče (symporter) Na⁺Cl⁻ kompetitivně Cl⁻ místa, a tím je ovlivněn mechanismus reabsorpce elektrolytů: dochází přímo ke zvýšení vylučování sodíku a chloridů, přibližně ve stejném rozsahu, a nepřímo tímto diuretickým působením ke snížení plazmatického objemu s následným zvýšením plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu, ztráty draslíku močí a snížením hladiny draslíku v séru.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rasitrio u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci esenciální hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kombinace aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

Po perorálním podání tablety fixní kombinace aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu, byly dosaženy maximální koncentrace aliskirenu během 1-2 hodin, amlodipinu během 8 hodin a hydrochlorothiazidu během 2-3 hodin. Rychlost a rozsah absorpce aliskirenu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu po podání tablety fixní kombinace jsou podobné jako po podání tablet jednotlivých přípravků.

Výsledky studie vlivu potravy s použitím standardní potravy s vysokým obsahem tuku prokázaly u tablet fixní kombinace 300/10/25 mg, že potrava snížila rychlost a rozsah absorpce aliskirenu z tablet fixní kombinace v podobném rozsahu jako u monoterapie aliskirenem. Potrava neměla vliv na farmakokinetiku amlodipinu nebo hydrochlorothiazidu v tabletách fixní kombinace.

Aliskiren

Absorpce

Po perorálním podání bylo vrcholové koncentrace aliskirenu v plazmě dosaženo za 1-3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost aliskirenu je přibližně 2-3 %. Potrava s vysokým obsahem tuku snižuje C_{max} o 85 % a AUC o 70 %. V rovnovážném stavu snižuje potrava s nízkým obsahem tuku u pacientů s hypertenzí C_{max} o 76 % a AUC o 67 %. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo v průběhu 5-7 dnů při podávání jednou denně a ustálený stav je přibližně dvakrát vyšší než po podání počáteční dávky.

Distribuce v organismu

Po intravenózním podání byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 135 l, což značí, že aliskiren se extenzivně distribuuje do extravaskulárního prostoru. Vazba aliskirenu na plazmatické proteiny je střední (47-51 %) a není závislá na koncentraci.

Biotransformace a eliminace z organismu

Průměrný poločas vylučování je přibližně 40 hodin (rozmezí 34-41 hodin). Aliskiren je převážně vylučován stolicí v nezměněné formě (78 %). Z celkové perorální dávky je přibližně 1,4 % metabolizováno. Za tento metabolismus je odpovědný enzym CYP3A4. Po perorálním podání je přibližně 0,6 % z podané dávky nalezeno v moči. Po intravenózním podání je průměrná plazmatická clearance přibližně 9 l za hodinu.

Linearita

Expozice aliskirenu vzrůstá více než je proporcionální zvýšené dávce. Po jednorázovém podání dávky v rozmezí 75 až 600 mg vedlo 2násobné zvýšení dávky k ~2,3 a 2,6násobnému zvýšení AUC a C_{max} . Nelinearita může být v rovnovážném stavu více zřetelná. Mechanismus odpovědný za odchytku od linearity nebyl identifikován. Možným mechanismem je saturace transportérů v místě absorpce nebo v oblasti hepatobiliární clearance.

Pediatrická populace

Ve farmakokinetické studii u 39 hypertenzních dětí léčených aliskirenem (ve věku 6-17 let) byla podávána denní dávka 2 mg/kg nebo 6 mg/kg aliskirenu ve formě granulí (3,125 mg), farmakokinetické parametry byl podobné těm u dospělých. Dostupné údaje nenaznačují, že by věk, tělesná hmotnost nebo pohlaví měly jakýkoli významný vliv na systémovou expozici aliskirenu (viz bod 4.2).

Amlodipin

Absorpce

Po perorální aplikaci terapeutické dávky samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6 až 12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla stanovena mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce v organismu

Distribuční objem je přibližně 21 kg. *In vitro* studie s amlodipinem ukázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího léku je vázáno na plazmatické proteiny.

Biotransformace a eliminace z organismu

Amlodipin je intenzivně (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neaktivní metabolity, z nichž 10 % původní sloučeniny a 60 % metabolitů je vylučováno močí.

Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7-8 dnů.

Linearita

V terapeutickém rozmezí dávek mezi 5 mg a 10 mg vykazuje amlodipin lineární farmakokinetiku.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Po perorálním podání dávky je absorpce hydrochlorothiazidu rychlá (T_{max} přibližně 2 h).

Vliv jídla na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má minimální klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu po perorálním podání je 70%.

Distribuce v organismu

Zdánlivý distribuční objem je 4-8 l/kg. Cirkulující hydrochlorothiazid se váže na bílkoviny séra (40-70 %), převážně na sérový albumin. Hydrochlorothiazid se také kumuluje v erytrocytech, přibližně na 3násobek hladiny v plazmě.

Biotransformace a eliminace z organismu

Hydrochlorothiazid se vylučuje převážně v nezměněné formě. Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem průměrně 6-15 hodin v terminální eliminační fázi. Při opakovaném podávání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu a pokud je podáván jednou denně, je kumulace minimální. Více než 95% absorbované dávky je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní tubulární sekrece.

Linearita

Zvýšení průměru AUC je lineární a dávkově proporcionální v terapeutickém rozmezí dávek.

Zvláštní populace

Přípravek Rasitrio je účinný antihypertenzní léčba podávaná jednou denně u dospělých pacientů, nezávisle na pohlaví, věku, tělesné hmotnosti a etnické příslušnosti.

Porucha funkce ledvin

Kvůli hydrochlorothiazidové složce je přípravek Rasitrio kontraindikován u pacientů s anurií nebo se závažnou poruchou funkce ledvin ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.4 a 4.2).

Farmakokinetika aliskirenu byla stanovována u pacientů s různým stupněm nedostatečnosti ledvin. Relativní AUC a C_{\max} aliskirenu po jednorázovém podání v ustáleném stavu byly u pacientů s poruchou funkce ledvin v rozmezí 0,8 až 2násobku hladin zdravých jedinců. Tyto změny však nekorelovaly se závažností poškození funkce ledvin. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin není nutná úprava iniční dávky aliskirenu (viz body 4.2 a 4.4). Aliskiren se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin. Jednorázové podání aliskirenu v dávce 300 mg per os bylo spojeno s velmi malými změnami farmakokinetiky aliskirenu (změna C_{\max} méně než 1,2násobná; zvýšení AUC až 1,6násobné) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Načasování hemodialýzy farmakokinetiku aliskirenu u ESRD pacientů významně neovlivnilo. Proto, pokud je podáván aliskirenu u hemodialyzovaných ESRD pacientů považováno za nezbytné, nemá úprava dávky u těchto pacientů opodstatnění. Nicméně podávání aliskirenu se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poškozením ledvin.

Jak se dá předpokládat pro látku, která je vylučována téměř výlučně ledvinami, má funkce ledvin významný vliv na kinetiku hydrochlorothiazidu. Při poruše funkce ledvin je zvýšená průměrná maximální plazmatická hladina a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu a exkrece močí je snížena. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 3násobné zvýšení hodnoty AUC hydrochlorothiazidu. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 8násobné zvýšení hodnoty AUC.

Porucha funkce jater

Přípravek Rasitrio je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu nebyla u pacientů s mírným až závažným jaterním onemocněním signifikantně ovlivněna. Proto není u pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce jater nutná úprava počáteční dávky aliskirenu.

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené údaje. U pacientů s jaterní insuficiencí byla snížena clearance amlodipinu, což mělo za následek zvýšení AUC o 40-60 %. Proto je u pacientů s poškozením jater nutná opatrnost.

Geriatrickí pacienti

Údaje o systémové expozici po podání přípravku Rasitrio geriatrickým pacientům nejsou k dispozici. Při samostatném podání byla AUC aliskirenu u geriatrických osob (>65 let) o 50 % vyšší než u mladších osob. Doba do dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u starších i mladších jedinců. Clearance amlodipinu má u geriatrických pacientů tendenci se snižovat s následným nárůstem AUC a prodloužením eliminačního poločasu. Proto je při podávání přípravku Rasitrio pacientům ve věku 65 let a více doporučena zvláštní pozornost, a u pacientů ve věku 75 let a více mimořádná pozornost (viz body 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších pacientů ve srovnání s mladými dobrovolníky. K dispozici nejsou specifická data o účinku hydrochlorothiazidu u starších pacientů.

Pediatrická populace (do 18 let věku)

Farmakokinetika přípravku Rasitrio nebyla studována. Populační farmakokinetická studie byla provedena u 74 hypertenzivních dětí ve věku od 1 do 17 let (s 34 pacienty ve věku 6 až 12 let a 28 pacienty ve věku 13 až 17 let) léčených amlodipinem 1,25 až 20 mg podávaných jednou nebo dvakrát denně. U dětí od 6 do 12 let a u dospívajících 13-17 let věku byla typická perorální clearance (CL/F) 22,5, respektive 27,4 l/hod u mužského pohlaví a 16,4, respektive 21,3 l/hod u ženského pohlaví. Mezi jednotlivými subjekty byla pozorována značná variabilita v expozici. Data u dětí do 6 let věku jsou omezená.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Aliskiren/hydrochlorothiazid a aliskiren/amlodipin

Neklinické toxikologické studie přípravku Rasitrio nebyly provedeny, protože tyto studie byly provedeny u jednotlivých komponent přípravku.

Profil toxicity kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid a aliskiren/amlodipin byl důkladně charakterizován v rámci předklinických studií. Obě kombinace byly celkově dobře tolerovány u potkanů. Nález z 2- a 13týdenních studií toxicity per os byly konzistentní s těmi pro jednotlivé komponenty.

Aliskiren

Kancerogenní potenciál byl hodnocen ve 2leté studii na potkanech a v 6měsíční studii u transgenních myší. Žádný kancerogenní potenciál nebyl zjištěn. U potkanů byl po dávce 1500 mg/kg/den nalezen jeden adenom tlustého střeva a jeden cékální adenokarcinom, které nebyly statisticky signifikantní. Přestože má aliskiren známou dráždivost, bezpečnostní šíře pro člověka získaná ve studii u zdravých dobrovolníků při dávce 300 mg byla stanovena na 9-11 násobek dle koncentrace ve stolici nebo 6násobek podle koncentrace v mukose ve srovnání s dávkou 250 mg/kg/den v kancerogenní studii u potkanů.

Aliskiren neměl žádný mutagenní potenciál v *in vitro* ani v *in vivo* studiích mutagenity. Tato stanovení zahrnovala testy *in vitro* na bakteriálních a savčích buňkách a *in vivo* stanovení na potkanech.

Studie reprodukční toxicity provedené s aliskirenem neodhalily žádný důkaz embryonální toxicity nebo teratogenity při dávkách do 600 mg/kg/den u potkanů nebo při dávce 100 mg/kg/den u králíků. Fertilita, prenatální ani postnatální vývoj nebyly u potkanů ovlivněny dávkami až do 250 mg/kg/den. Tyto dávky vyvolaly systémovou expozici u potkanů 1 až 4krát vyšší a u králíků 5krát vyšší, než jaká je expozice po maximální doporučené dávce u lidí (300 mg).

Farmakologické studie bezpečnosti neukázaly žádné nežádoucí účinky na centrální nervové, respirační nebo kardiovaskulární funkce. Výsledky toxicity po opakovaném podávání u zvířat odpovídaly známému potenciálu lokální dráždivosti nebo očekávaným farmakologickým účinkům aliskirenu.

Amlodipin

Bezpečnostní údaje pro amlodipin jsou dobře stanoveny, jak klinicky, tak neklinicky.

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkanými samci byli léčení amlodipinem besilas po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertolihových buněk.

Kancerogeneze/mutageneze

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné s léčivou látkou související účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

Hydrochlorothiazid

Předklinické hodnocení podporující podání hydrochlorothiazidu lidem zahrnovalo *in vitro* testy genotoxicity, reprodukční toxicity a studie kancerogenity na hlodavcích. Pro hydrochlorothiazid jsou dostupné rozsáhlé klinické údaje, které jsou uvedeny v odpovídajících oddílech.

Hydrochlorothiazid neměl žádné účinky na fertilitu u myši a potkanů obou pohlaví, pokud byly tyto druhy prostřednictvím potravy exponovány dávkám až 100 mg/kg/den, respektive 4 mg/kg/den, před kopulací a během březosti. Tyto dávky hydrochlorothiazidu u myši a potkanů představovaly 19-násobek, respektive 1,5-násobek, maximální doporučené denní dávky u člověka vyjádřené v mg/m². (Kalkulace uvažuje dávku 25 mg/den a pacienta 60 kg.)

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Krosповidon
Povidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastek
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu kalendářní blistry:
2 roky

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu blistry:
2 roky

PA/Alu/PVC – Alu kalendářní blistry:
18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu kalendářní blistry:
Jedno balení obsahuje 14, 28, 56, 98 tablet

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu blistry:
Jedno balení obsahuje 30, 90 tablet
Jednodávkové balení (perforovaný jednodávkový blistr) obsahuje 56x1 tabletu
Vícečetné balení s jednodávkovými blistry (perforovaný jednodávkový blistr) obsahuje 98x1 tabletu
(2 balení po 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu kalendářní blistry:
Jedno balení obsahuje 14, 28, 56 tablet
Vícečetné balení obsahuje 98 tablet (2 balení po 49)

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/730/049-060

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. listopad 2011
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Držitel rozhodnutí o registraci musí předložit konečné výsledky studie ALTITUDE, včetně 1-leté bezpečnostní extenze zahrnující výsledky aktivní léčebné fáze odpovídající dvěma různým datům ukončení sběru dat.	31. října 2013

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ/KRABIČKA PRO BALENÍ S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI (perforovaný jednodávkový blistr)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
90 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/730/001	14 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/009	14 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/002	28 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/010	28 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/003	30 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/004	56 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/011	56 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/007	56 tablet (PVC/PCTFE jednodávkové blistry)
EU/1/11/730/005	90 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/006	98 tablet (PVC/PCTFE blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

STŘEDNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ 98 TABLET (2 balení po 49 potahovaných tabletách) - BEZ "BLUE BOX"

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Součást vícečetného balení sestávajícího z 2 balení, každé obsahuje 49 tablet.

Součást vícečetného balení sestávajícího z 2 balení, každé obsahuje 49x1 tabletu.

Nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/730/012

98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC blistry)

EU/1/11/730/008

98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE jednodávkové blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázaný na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ 98 TABLET (2 balení po 49 potahovaných tabletách) S "BLUE BOX"

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení obsahující 98 tablet (2 balení po 49).
Vícečetné balení obsahující 98 tablet (2 balení po 49x1).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/730/012	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/008	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE jednodávkové blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rasitrio 150 mg/5 mg 12,5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (PVC/PCTFE nebo PA/Alu/PVC)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (KALENDÁRNÍ BALENÍ)(PVC/PCTFE nebo PA/Alu/PVC)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

Přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ/KRABIČKA PRO BALENÍ S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI (perforovaný jednodávkový blistr)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
90 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/730/013	14 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/021	14 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/014	28 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/022	28 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/015	30 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/016	56 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/023	56 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/019	56 tablet (PVC/PCTFE jednodávkové blistry)
EU/1/11/730/017	90 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/018	98 tablet (PVC/PCTFE blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

STŘEDNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ 98 TABLET (2 balení po 49 potahovaných tabletách) - BEZ "BLUE BOX"

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Součást vícečetného balení sestávajícího z 2 balení, každé obsahuje 49 tablet.

Součást vícečetného balení sestávajícího z 2 balení, každé obsahuje 49x1 tabletu.

Nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/730/024

98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC blistry)

EU/1/11/730/020

98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE jednodávkové blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázaný na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ 98 TABLET (2 balení po 49 potahovaných tabletách) S "BLUE BOX"

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení obsahující 98 tablet (2 balení po 49).
Vícečetné balení obsahující 98 tablet (2 balení po 49x1).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/730/024	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/020	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE jednodávkové blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRADLOVĚ PÍSMU

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

Přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (PVC/PCTFE nebo PA/Alu/PVC)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (KALENDÁRNÍ BALENÍ)(PVC/PCTFE nebo PA/Alu/PVC)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ/KRABIČKA PRO BALENÍ S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI (perforovaný jednodávkový blistr)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
90 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/730/025	14 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/033	14 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/026	28 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/034	28 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/027	30 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/028	56 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/035	56 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/031	56 tablet (PVC/PCTFE jednodávkové blistry)
EU/1/11/730/029	90 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/030	98 tablet (PVC/PCTFE blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

STŘEDNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ 98 TABLET (2 balení po 49 potahovaných tabletách) - BEZ "BLUE BOX"

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Součást vícečetného balení sestávajícího z 2 balení, každé obsahuje 49 tablet.

Součást vícečetného balení sestávajícího z 2 balení, každé obsahuje 49x1 tabletu.

Nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/730/036

98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC blistry)

EU/1/11/730/032

98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE jednodávkové blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázaný na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ 98 TABLET (2 balení po 49 potahovaných tabletách) S "BLUE BOX"

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení obsahující 98 tablet (2 balení po 49).
Vícečetné balení obsahující 98 tablet (2 balení po 49x1).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/730/036	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/032	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE jednodávkové blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rasitrio 300 mg/5 mg 25 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (PVC/PCTFE nebo PA/Alu/PVC)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (KALENDÁŘNÍ BALENÍ)(PVC/PCTFE nebo PA/Alu/PVC)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ/KRABIČKA PRO BALENÍ S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI (perforovaný jednodávkový blistr)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
90 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/730/037	14 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/045	14 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/038	28 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/046	28 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/039	30 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/040	56 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/047	56 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/043	56 tablet (PVC/PCTFE jednodávkové blistry)
EU/1/11/730/041	90 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/042	98 tablet (PVC/PCTFE blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

STŘEDNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ 98 TABLET (2 balení po 49 potahovaných tabletách) - BEZ "BLUE BOX"

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Součást vícečetného balení sestávajícího z 2 balení, každé obsahuje 49 tablet.

Součást vícečetného balení sestávajícího z 2 balení, každé obsahuje 49x1 tabletu.

Nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/730/048

98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC blistry)

EU/1/11/730/044

98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE jednodávkové blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázaný na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ 98 TABLET (2 balení po 49 potahovaných tabletách) S "BLUE BOX"

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení obsahující 98 tablet (2 balení po 49).
Vícečetné balení obsahující 98 tablet (2 balení po 49x1).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/730/048	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/044	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE jednodávkové blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (PVC/PCTFE nebo PA/Alu/PVC)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (KALENDÁŘNÍ BALENÍ)(PVC/PCTFE nebo PA/Alu/PVC)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ/KRABIČKA PRO BALENÍ S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI (perforovaný jednodávkový blistr)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
90 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA ČESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/730/049	14 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/057	14 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/050	28 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/058	28 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/051	30 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/052	56 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/059	56 tablet (PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/055	56 tablet (PVC/PCTFE jednodávkové blistry)
EU/1/11/730/053	90 tablet (PVC/PCTFE blistry)
EU/1/11/730/054	98 tablet (PVC/PCTFE blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

STŘEDNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ 98 TABLET (2 balení po 49 potahovaných tabletách) - BEZ "BLUE BOX"

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Součást vícečetného balení sestávajícího z 2 balení, každé obsahuje 49 tablet.

Součást vícečetného balení sestávajícího z 2 balení, každé obsahuje 49x1 tabletu.

Nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/730/060

98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC blistry)

EU/1/11/730/056

98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE jednodávkové blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázaný na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VíCEČETNÉHO BALENÍ 98 TABLET (2 balení po 49 potahovaných tabletách) S "BLUE BOX"

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskireni fumaras), amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas) a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení obsahující 98 tablet (2 balení po 49).
Vícečetné balení obsahující 98 tablet (2 balení po 49x1).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/730/060	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC blistry)
EU/1/11/730/056	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE jednodávkové blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (PVC/PCTFE nebo PA/Alu/PVC)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (KALENDÁRNÍ BALENÍ)(PVC/PCTFE nebo PA/Alu/PVC)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rasitrio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rasitrio užívat
3. Jak se přípravek Rasitrio užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rasitrio uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rasitrio a k čemu se používá

Co je přípravek Rasitrio

Přípravek Rasitrio obsahuje tři léčivé látky nazývané aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid. Všechny tyto látky pomáhají upravovat vysoký krevní tlak (hypertenzi).

- Aliskiren je látka, která patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných inhibitory reninu. Ty snižují množství angiotenzinu II, který může organismus produkovat. Angiotenzin II působí zúžení cév, což zvyšuje krevní tlak. Snižení množství angiotenzinu II umožňuje uvolnění cév a tím snížení krevního tlaku.
- Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných blokátory kalciových kanálů, které pomáhají upravovat vysoký krevní tlak. Amlodipin způsobuje rozšíření a uvolnění krevních cév, to snižuje krevní tlak.
- Hydrochlorothiazid patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných thiazidová diuretika. Hydrochlorothiazid zvyšuje objem vylučované moče, čímž také snižuje krevní tlak.

Vysoký krevní tlak zvyšuje zatížení srdce a cév. Pokud toto trvá dlouhou dobu, mohou být poškozeny cévy mozku, srdce a ledvin. To může způsobit mozkovou příhodu, srdeční selhání, infarkt nebo selhání ledvin. Snižení krevního tlaku k normálním hodnotám snižuje riziko vzniku těchto příhod.

K čemu se přípravek Rasitrio používá

Přípravek Rasitrio se používá k léčbě vysokého krevního tlaku u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je již kontrolován aliskirenem, amlodipinem a hydrochlorothiazidem jako samostatné léky podávané ve stejnou dobu. Tito pacienti mohou mít prospěch z užívání jedné tablety obsahující všechny tři léčivé látky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rasitrio užívat

Neužívejte přípravek Rasitrio

- jestliže jste alergický(á) na aliskiren, amlodipin, na deriváty dihydropyridinů (známé jako blokátory vápníkových kanálů), hydrochlorothiazid, deriváty sulfonamidů (léčivé přípravky užívané k léčbě plicních nebo močových infekcí) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že můžete být alergický(á), neužívejte přípravek Rasitrio a požádejte o radu svého lékaře.
- jestliže se u Vás vyskytly následující formy angioedému (obtíže při dýchání nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka):
 - angioedém v souvislosti s užíváním aliskirenu,
 - dědičný angioedém,
 - angioedém bez známé příčiny.
- pokud jste déle než 3 měsíce těhotná. (Také je lepší neužívat přípravek Rasitrio v časném těhotenství - viz bod Těhotenství).
- jestliže trpíte závažným onemocněním jater.
- jestliže trpíte závažným onemocněním ledvin.
- pokud nejste schopni tvořit moč (anurie).
- jestliže je hladina draslíku v krvi příliš nízká navzdory léčbě.
- jestliže je hladina sodíku v krvi příliš nízká.
- jestliže je hladina vápníku v krvi příliš vysoká.
- jestliže máte dnu (krystaly kyseliny močové v kloubech).
- jestliže užíváte některý z následujících léčivých přípravků:
 - cyklosporin (léčivý přípravek používaný u transplantaci jako prevence odmítnutí transplantovaného orgánu nebo u jiných stavů, např. revmatoidní artritidy nebo atopické dermatitidy),
 - itakonazol (léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňových onemocnění),
 - chinidin (léčivý přípravek užívaný k úpravě srdečního rytmu).
- jestliže máte diabetes mellitus nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen/a některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - “inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.nebo
 - “blokátory receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- jestliže máte velmi nízký krevní tlak.
- jestliže jste utrpěl/a šok včetně kardiogenního šoku.
- jestliže máte zúžení aortální srdeční chlopně (aortální stenózu).
- jestliže trpíte srdečním selháním po akutním infarktu myokardu.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, neužívejte přípravek Rasitrio a sdělte to svému lékaři.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Rasitrio se poradte se svým lékařem:

- jestliže trpíte zvracením nebo průjmem nebo pokud užíváte diuretika (léky, které zvyšují množství moči - močopudné léky).
- jestliže se u Vás objevil angioedém (obtíže při dýchání nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka). Pokud se tyto příznaky u vás objeví, přestaňte užívat přípravek Rasitrio a kontaktujte svého lékaře.
- jestliže trpíte srdečními potížemi.
- jestliže máte dietu se sníženým přísunem soli.
- jestliže množství vyloučené moči za 24 hodin a více významně poklesne a/nebo jestliže trpíte závažnou poruchou funkce ledvin (např. pokud potřebujete dialýzu), včetně prodělané transplantace ledvin, nebo zúžením či uzavřením tepen, které zásobují ledviny krví.
- jestliže máte poruchu funkce ledvin, lékař důkladně zváží, zda je přípravek Rasitrio pro Vás vhodný a může se rozhodnout Vás důkladně sledovat.
- jestliže máte problémy s játry (zhoršenou funkci jater).

- jestliže máte diabetes (vysoká hladina cukru v krvi).
- jestliže máte v krvi vysokou hladinu cholesterolu nebo triglyceridů.
- jestliže trpíte onemocněním nazývaným lupus erythematosus (nazývaným také “lupus” nebo “SLE”).
- jestliže máte alergii nebo astma.
- jestliže jste léčen/a některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - “inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.
 - nebo
 - “blokátorem receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- jestliže jste ve věku 65 let nebo starší (viz níže oddíl Starší pacienti (ve věku 65 let a více)).
- jestliže máte příznaky nebo projevy jako jsou abnormální žízeň, sucho v ústech, celková slabost, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, slabost, nízký krevní tlak, snížený výdej moči, máte pocit na zvracení nebo zvracíte, máte abnormálně rychlý tlukot srdce, což může být způsobeno nadměrným účinkem hydrochlorothiazidu (je obsažen v přípravku Rasitrio).
- jestliže míváte po vystavení slunci kožní reakce, jako je například vyrážka.
- jestliže se objeví zhoršené vidění či bolest očí. To by mohly být příznaky zvýšení tlaku v oku, ke kterému může dojít po několika hodinách až týdnech užívání přípravku Rasitrio. Pokud to není léčeno, může to vést až k trvalému poškození zraku.
- jestliže máte stenózu renální artérie (zúžení cév v jedné nebo obou ledvinách).
- jestliže máte závažné městnavé srdeční selhávání (druh onemocnění srdce, kdy srdce nemůže vhnět dostatečné množství krve do těla).

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Rasitrio se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používán v tomto období (viz bod Těhotenství).

Děti a dospívající

Přípravek Rasitrio se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 18 let věku.

Starší osoby

Měl(a) byste sdělit svému lékaři, že jste Vám 65 let nebo více, protože můžete být mnohem vnímavější k nežádoucím účinkům vztahujícím se k nízkému krevnímu tlaku (viz oddíl 4 Možné nežádoucí účinky). Lékař důkladně zvaží, zda je přípravek Rasitrio pro Vás vhodný. Pokud je Vám 75 let nebo více, může se lékař rozhodnout sledovat váš krevní tlak mnohem častěji.

U většiny pacientů ve věku 65 let a starších nevykazuje dávka aliskirenu 300 mg oproti dávce 150 mg dodatečný prospěch při snižování krevního tlaku.

Další léčivé přípravky a přípravek Rasitrio

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neužívejte přípravek Rasitrio a informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků:

- cyklosporin (léčivý přípravek používaný u transplantací jako prevence odmítnutí transplantovaného orgánu nebo u jiných stavů, např. revmatoidní artritidy nebo atopické dermatitidy).
- itraconazol (léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňových onemocnění).
- chinidin (léčivý přípravek užívaný k úpravě srdečního rytmu).
- jedna z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku a máte diabetes mellitus nebo poruchu funkce ledvin:
 - “inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.nebo
 - “blokátory receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.

Prosím, informujte svého lékaře, pokud užíváte některé z následujících léčivých přípravků:

- léky či látky zvyšující hladinu draslíku v krvi. To zahrnuje draslíkové doplňky, náhrady soli obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin.
- léky, které mohou snižovat množství draslíku v krvi, jako jsou některá diuretika (léky na odvodnění), kortikoidy, laxativa, karbenoxolon, amfotericin nebo penicilin G.
- léky k léčbě vysokého krevního tlaku zahrnující metyldopu.
- léky pro zvýšení krevního tlaku, jako je adrenalin nebo noradrenalin.
- léky, které mohou vyvolat „*torsades de pointes*“ (nepravidelný srdeční rytmus), jako jsou antiarytmika (léky používané k léčbě srdečních poruch) a některá antipsychotika.
- ketokonazol, léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňové infekce.
- verapamil, léčivý přípravek užívaný ke snížení krevního tlaku, úpravě srdečního rytmu nebo k léčbě anginy pectoris.
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin, což jsou antibiotika užívaná k léčbě infekcí
- amiodaron, lék užívaný k úpravě srdečního rytmu
- atorvastatin, lék užívaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu.
- furosemid nebo torasemid, léčivé přípravky, které patří do skupiny léků známých jako diuretika neboli močopudné léky, které zvyšují množství vyloučené moči a jsou též používány k léčbě jistých druhů srdečních potíží (srdeční selhání) a edémů (otoků).
- léky, které mohou snižovat množství sodíku v krvi, jako jsou některá antidepresiva, antipsychotika a léky na léčbu epilepsie (karbamazepin).
- rifampicin, lék užívaný k prevenci či léčbě infekcí.
- třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), bylinný lék užívaný ke zlepšení nálady.
- léky užívané k úlevě od bolesti, jako jsou nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID), zahrnující selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitory) (užívané zvláště pacienty nad 65 let).
- díltiazem, lék užívaný k léčbě srdečních potíží.
- ritonavir, lék užívaný k léčbě virových infekcí.
- lithium (léčivý přípravek užívaný k léčbě některých typů deprese).
- některá projímadla.
- léky k léčbě dny, jako je allopurinol.
- digoxin nebo další digitalisové glykosidy (léky užívané k léčbě srdečních poruch).
- vitamin D a soli vápníku.
- jedna z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - “inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.nebo
 - “blokátory receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- léky na kontrolu srdeční činnosti.
- léky k léčbě diabetu (perorální látky, jako je metformin nebo inzuliny).
- léky, které mohou zvýšit hladinu cukru v krvi, jako jsou beta blokátory a diazoxid.
- steroidy.
- cytotoxické léky (užívané v léčbě rakoviny), jako je metotrexát nebo cyklofosfamid.

- léky používané k léčbě artritidy.
- léky používané k léčbě jícnových vředů a zánětů (např. karbenoxolon).
- myorelaxancia (léky k relaxaci svalů, které jsou užívány během operací).
- amantadin (k léčbě Parkinsonovy choroby, též užívaný k léčbě a prevenci některých virových onemocnění).
- anticholinergní látky (léky užívané v řadě stavů, jako jsou gastrointestinální křeče, křeče močového měchýře, astma, nevolnost při cestování, svalové křeče, Parkinsonova choroba a jako pomocná léčba při anestezii).
- cholestyramin, colestipol a další pryskyřice (látky užívané především v léčbě vysokých hladin tuků v krvi).
- alkohol, prášky na spaní a anestetika (léky umožňující pacientům podstoupit chirurgické a jiné výkony).
- jodové kontrastní látky (přípravky používané pro zobrazovací metody).

Váš lékař může potřebovat změnit Vaši dávku a/nebo udělat jiná opatření, pokud užíváte některý z následujících léků:

- furosemid nebo torasemid, léčivé přípravky, které patří do skupiny léků známých jako diuretika neboli močopudné léky, které zvyšují množství vyloučené moči a jsou též používány k léčbě jistých druhů srdečních potíží (srdeční selhání) a edémů (otoků).
- některé léčivé přípravky užívané k léčbě infekcí, jako ketokonazol, amfotericin nebo penicillin G.

Přípravek Rasitrio s jídlem a pitím

Tento přípravek užívejte jednou denně s menším množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejnou dobu. Neužívejte tento přípravek společně s grapefruitovou šťávou.

Přípravek Rasitrio obsahuje hydrochlorothiazid. Pokud budete během léčby tímto přípravkem požívat alkohol, můžete mít při vstávání silnější pocit závratě, zvláště pokud se zvedáte ze sedu.

Těhotenství

Neužívejte tento přípravek, pokud jste těhotná nebo kojíte (viz bod Neužívejte Rasitrio). Pokud otěhotníte během užívání tohoto přípravku, přestaňte ho okamžitě užívat a poraďte se se svým lékařem. Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete těhotenství, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař Vám doporučí ukončit užívání přípravku Rasitrio před otěhotněním a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Rasitrio. Podávání přípravku Rasitrio se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván, pokud jste déle než 3 měsíce těhotná, protože může závažně poškodit Vaše dítě, pokud je užíván po třetím měsíci těhotenství.

Kojení

Oznamte svému lékaři, že kojíte nebo začínáte kojit. Léčba přípravkem Rasitrio není doporučena matkám, které kojí. Lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek může vyvolat pocit závratě a ospalosti. Jestliže pocítíte tento příznak, neřídte, neobsluhujte stroje ani nevykonávejte žádné činnosti, které vyžadují soustředění.

3. Jak se přípravek Rasitrio užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře a nepřekračujte doporučené dávkování. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklou dávkou přípravku Rasitrio je jedna tableta denně.

Způsob podání

Tablety polykejte celé a zapijte je vodou. Tento přípravek byste měl(a) užívat s menším množstvím jídla a nejlépe každý den ve stejnou dobu. Neužívejte tento přípravek společně s grapefruitovou šťávou.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rasitrio, než jste měl(a)

Pokud jste náhodou užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Rasitrio, poraďte se okamžitě s lékařem. Můžete potřebovat lékařské ošetření.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rasitrio

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku tohoto léčivého přípravku, vezměte si ji, jakmile si na to vzpomenete a další dávku si vezměte v obvyklém čase. Pokud si však na zapomenutou dávku vzpomenete téměř v době, kdy máte užít další dávku, vezměte si jednoduše další dávku v obvyklém čase. **Nezdvojnásobujte** následující dávku (neberte dvě tablety najednou), abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Nepřestávejte s užíváním tohoto léčivého přípravku, i když se budete cítit dobře (pokud Vám to lékař neřekne).

Lidé, kteří mají vysoký krevní tlak, často nepozorují žádné příznaky tohoto onemocnění. Mnoho se jich může cítit docela normálně. Je velmi důležité, abyste užíval(a) tento lék přesně podle pokynů svého lékaře, a tak dosáhl(a) nejlepších výsledků a snížil(a) riziko nežádoucích účinků. Dodržujte návštěvy u svého lékaře přesto, že se budete cítit dobře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Rasitrio jsou:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- závratě
- nízký krevní tlak
- otoky rukou, kotníků a nohou (periferní edém).

Informujte neprodleně lékaře, pokud po zahájení léčby pocítíte cokoliv z následujícího:

Na počátku léčby přípravkem Rasitrio se mohou vyskytnout omdlávání a/nebo závratě související s nízkým krevním tlakem. Pacienti ve věku 65 let nebo starší jsou mnohem vnímavější k nežádoucím účinkům vztahujícím se k nízkému krevnímu tlaku. V klinických studiích se nízký krevní tlak vyskytoval mnohem častěji u pacientů užívajících přípravek Rasitrio než u těch, kteří užívali dvojkombinaci aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorothiazid nebo amlodipin/hydrochlorothiazid (viz oddíl 2).

Následující nežádoucí účinky, které mohou být závažné, byly hlášeny v souvislosti s podáváním léčiv obsahujících samotný aliskiren, amlodipin nebo hydrochlorothiazid.

Aliskiren

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné (není známo):

U několika málo pacientů se objevily tyto nežádoucí účinky (*mohou postihnout až 1 z 1000 osob*).

Pokud se vyskytne kterýkoli z uvedených, sdělte to okamžitě svému lékaři:

- Těžká alergická reakce s příznaky jako vyrážka, svědění, otok obličeje nebo rtů nebo jazyka, potíže s dýcháním, závratě.
- Nevolnost, ztráta chuti k jídlu, tmavě zbarvená moč, nebo zežloutnutí kůže a očí (příznaky onemocnění jater).

Možné nežádoucí účinky

Časté (*mohou postihnout až 1 z 10 osob*)

- průjem
- bolest kloubů (artralgie)
- vysoká hladina draslíku v krvi
- závratě.

Méně časté (*mohou postihnout až 1 ze 100 osob*)

- kožní vyrážka (to může být rovněž příznakem alergických reakcí nebo angioedému – viz níže odstavec “Vzácné”)
- potíže s ledvinami, včetně akutního selhání ledvin (silně snížená tvorba moči)
- otok rukou, kloubů nebo nohou (periferní edém)
- závažné kožní reakce (toxická epidermální nekrolýza a/nebo reakce ústní sliznice – zrudnutí, puchýřky na rtech, v oku nebo ústech, odlupování kůže, horečka)
- nízký krevní tlak
- bušení srdce
- kašel
- svědění, svědivá vyrážka (kopřivka)
- zvýšená hladina jaterních enzymů.

Vzácné (*mohou postihnout až 1 z 1000 osob*)

- těžké alergické reakce (anafylaktické reakce)
- angioedém (příznaky, které mohou zahrnovat potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otok obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě)
- zvýšená hladina kreatininu v krvi
- Zrudnutí pokožky (erytém).

Amlodipin

U pacientů užívajících samotný amlodipin bylo hlášeno následující:

Časté (*mohou postihnout až 1 z 10 osob*)

- ospalost
- závrať
- bolest hlavy (zvláště na počátku léčby)
- návaly horka
- bolesti břicha
- nevolnost
- otoky kotníků
- otoky
- únava
- palpitace (bušení srdce).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- nespavost
- změny nálady (včetně úzkosti)
- deprese
- třes
- poruchy chuti
- náhlé dočasné ztráty vědomí
- snížení kožní citlivosti
- brnění či znecitlivění
- poruchy zraku (včetně zdvojeného vidění)
- zvonění v uších
- nízký krevní tlak
- dušnost
- rýma
- zvracení
- pocity nevolnosti po jídle
- změny trávení (včetně průjmu a zácpy)
- sucho v ústech
- vypadávání vlasů
- nachové skvrny na pokožce
- změny barvy pokožky
- nadměrné pocení
- svědění; vyrážka
- výsev vyrážky po celém těle
- bolesti kloubů
- bolesti svalů
- svalové křeče
- bolesti zad
- poruchy močení
- noční močení
- časté močení
- impotence
- zvětšení prsů u mužů
- bolest na hrudi
- slabost
- bolest
- pocity celkové nevolnosti
- zvýšení hmotnosti
- úbytek hmotnosti.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)

- zmatenost.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10000 osob)

- snížený počet bílých krvinek a krevních destiček
- alergická reakce s příznaky jako je vyrážka, svědění, kopřivka, dýchací potíže nebo potíže při polykání, závrať
- vysoká hladina krevního cukru
- zvýšená ztuhlost svalů a nemožnost protažení
- pocity brnění nebo znecitlivění s pocity pálení prstů na rukou a nohou
- srdeční infarkt
- nepravidelný srdeční rytmus
- zánět krevních cév

- kašel
- prudká bolest nadbřišku
- zánět žaludeční sliznice
- krvácení, precitlivělé nebo oteklé dásně
- zánět jater
- porucha funkce jater, která se může vyskytnout spolu se zežloutnutím kůže a očí nebo tmavou močí
- abnormální výsledky vyšetření funkce jater
- angioedém (potíže s dýcháním nebo polykáním, nebo otok obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka)
- kožní reakce se zarudnutím a olupováním kůže, puchýře na rtech, očích či v ústech; suchá kůže, vyrážka, svědicí vyrážka
- kožní vyrážka se šupinatěním nebo olupováním; vyrážka, červená kůže, puchýře na rtech, očích nebo v ústech, olupování kůže, horečka
- otok tváře a hrdla
- zvýšená kožní citlivost na sluneční záření.

Hydrochlorothiazid

U pacientů užívajících samotný hydrochlorthiazid bylo hlášeno následující, níže uvedené četnost nelze z dostupných údajů určit:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízká hladina draslíku v krvi
- zvýšení hladiny tuků v krvi.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- vysoká hladina kyseliny močové v krvi
- nízká hladina hořčíku v krvi
- nízká hladina sodíku v krvi
- závratě, mdloby při postavení se
- snížená chuť k jídlu
- nevolnost a zvracení
- svědivá vyrážka a jiné druhy vyrážky
- neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- nízký počet krevních destiček (někdy spojený s krvácením nebo podlitinami pod kůží)
- vysoká hladina vápníku v krvi
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršení metabolického stavu diabetiků
- pocity smutku (deprese)
- nespavost
- závratě
- bolesti hlavy
- mravenčení nebo necitlivost
- poruchy zraku
- nepravidelnost srdečního rytmu
- nepříjemné pocity v břiše
- zácpa
- průjem
- jaterní poruchy, které se mohou vyskytnout se žlutou kůží a žlutým očním bělmem
- zvýšená citlivost kůže ke slunci
- cukr v moči.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob)

- horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech, častější infekce (chybění či nízký počet bílých krvinek)
- bledá kůže, únava, dušnost, tmavě zbarvená moč (hemolytická anémie)
- vyrážka, svědění, kopřivka, potíže s dechem nebo polykáním, závratě (alergické reakce)
- zmatenost, únava, svalové záškuby a křeče, zrychlené dýchání (hypochlorémická alkalóza)
- dýchací potíže s horečkou, kašel, pískoty, dušnost (dechová tíseň zahrnující pneumonitidu a plicní edém)
- závažná bolest horní části břicha (zánět slinivky)
- vyrážka na obličeji, bolest kloubů, svalové onemocnění, horečka (lupus erythematodes)
- zánět žil s příznaky jako je vyrážka, purpurově-červené skvrny (vaskulitida)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (toxická epidermální nekrolýza).

Není známo (četnost nemůže být z dostupných údajů stanovena)

- slabost
- modřiny a časté infekce (aplastická anémie)
- snížené vidění nebo bolest v očích kvůli zvýšenému tlaku (možné příznaky glaukomu s uzavřeným úhlem)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (erythema multiforme)
- svalové křeče
- výrazně snížený výdej moči (možné příznaky onemocnění ledvin nebo selhání ledvin), slabost (astenie)
- horečka.

Pokud se kterýkoli z uvedených nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, sdělte to svému lékaři. Může být nutné přerušit užívání přípravku Rasitrio.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak přípravek Rasitrio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za "EXP". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Tablety přípravku Rasitrio uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rasitrio obsahuje

- Jedna potahovaná tableta přípravku Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg obsahuje 150 mg aliskirenu (jako aliskireni fumaras), 5 mg amlodipinu (jako amlodipini besilas) and 12,5 mg hydrochlorothiazidu. Dalšími složkami jsou mikrokrystalická celulóza, krosповidon, povidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastek, červený oxid železitý (E172) a černý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Rasitrio vypadá a co obsahuje toto balení

- Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg potahované tablety jsou nafialovělé oválné tablety s vyraženým "YIY" na jedné a "NVR" na druhé straně.

Přípravek Rasitrio je dostupný v baleních po 14, 28, 56 nebo 98 tabletách v kalendářních blistrech. Přípravek je též dostupný ve vícečetném balení 98 tablet (2 balení po 49) v kalendářních blistrech.

Přípravek Rasitrio je dostupný v baleních po 30 nebo 90 tabletách v normálních blistrech. Přípravek Rasitrio je dostupný v balení 56x1 tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. Přípravek je též dostupný ve vícečetném balení 98x1 tableta (2 balení po 49x1) v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rasitrio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rasitrio užívat
3. Jak se přípravek Rasitrio užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rasitrio uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rasitrio a k čemu se používá

Co je přípravek Rasitrio

Přípravek Rasitrio obsahuje tři léčivé látky nazývané aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid. Všechny tyto látky pomáhají upravovat vysoký krevní tlak (hypertenzi).

- Aliskiren je látka, která patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných inhibitory reninu. Ty snižují množství angiotenzinu II, který může organismus produkovat. Angiotenzin II působí zúžení cév, což zvyšuje krevní tlak. Snižení množství angiotenzinu II umožňuje uvolnění cév a tím snížení krevního tlaku.
- Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných blokátory kalciových kanálů, které pomáhají upravovat vysoký krevní tlak. Amlodipin způsobuje rozšíření a uvolnění krevních cév, to snižuje krevní tlak.
- Hydrochlorothiazid patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných thiazidová diuretika. Hydrochlorothiazid zvyšuje objem vylučované moče, čímž také snižuje krevní tlak.

Vysoký krevní tlak zvyšuje zatížení srdce a cév. Pokud toto trvá dlouhou dobu, mohou být poškozeny cévy mozku, srdce a ledvin. To může způsobit mozkovou příhodu, srdeční selhání, infarkt nebo selhání ledvin. Snižení krevního tlaku k normálním hodnotám snižuje riziko vzniku těchto příhod.

K čemu se přípravek Rasitrio používá

Přípravek Rasitrio se používá k léčbě vysokého krevního tlaku u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je již kontrolován aliskirenem, amlodipinem a hydrochlorothiazidem jako samostatné léky podávané ve stejnou dobu. Tito pacienti mohou mít prospěch z užívání jedné tablety obsahující všechny tři léčivé látky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rasitrio užívat

Neužívejte přípravek Rasitrio

- jestliže jste alergický(á) na aliskiren, amlodipin, na deriváty dihydropyridinů (známé jako blokátory vápníkových kanálů), hydrochlorothiazid, deriváty sulfonamidů (léčivé přípravky užívané k léčbě plicních nebo močových infekcí) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že můžete být alergický(á), neužívejte přípravek Rasitrio a požádejte o radu svého lékaře.
- jestliže se u Vás vyskytly následující formy angioedému (obtíže při dýchání nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka):
 - angioedém v souvislosti s užíváním aliskirenu,
 - dědičný angioedém,
 - angioedém bez známé příčiny.
- pokud jste déle než 3 měsíce těhotná. (Také je lepší neužívat přípravek Rasitrio v časném těhotenství - viz bod Těhotenství).
- jestliže trpíte závažným onemocněním jater.
- jestliže trpíte závažným onemocněním ledvin.
- pokud nejste schopni tvořit moč (anurie).
- jestliže je hladina draslíku v krvi příliš nízká navzdory léčbě.
- jestliže je hladina sodíku v krvi příliš nízká.
- jestliže je hladina vápníku v krvi příliš vysoká.
- jestliže máte dnu (krystaly kyseliny močové v kloubech).
- jestliže užíváte některý z následujících léčivých přípravků:
 - cyklosporin (léčivý přípravek používaný u transplantaci jako prevence odmítnutí transplantovaného orgánu nebo u jiných stavů, např. revmatoidní artritidy nebo atopické dermatitidy),
 - itraconazol (léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňových onemocnění),
 - chinidin (léčivý přípravek užívaný k úpravě srdečního rytmu).
- jestliže máte diabetes mellitus nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen/a některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - “inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.nebo
 - “blokátory receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- jestliže máte velmi nízký krevní tlak.
- jestliže jste utrpěl/a šok včetně kardiogenního šoku.
- jestliže máte zúžení aortální srdeční chlopně (aortální stenózu).
- jestliže trpíte srdečním selháním po akutním infarktu myokardu.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, neužívejte přípravek Rasitrio a sdělte to svému lékaři.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Rasitrio se poradte se svým lékařem:

- jestliže trpíte zvracením nebo průjmem nebo pokud užíváte diuretika (léky, které zvyšují množství moči - močopudné léky).
- jestliže se u Vás objevil angioedém (obtíže při dýchání nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka). Pokud se tyto příznaky u vás objeví, přestaňte užívat přípravek Rasitrio a kontaktujte svého lékaře.
- jestliže trpíte srdečními potížemi.
- jestliže máte dietu se sníženým přísunem soli.
- jestliže množství vyloučené moči za 24 hodin a více významně poklesne a/nebo jestliže trpíte závažnou poruchou funkce ledvin (např. pokud potřebujete dialýzu), včetně prodělané transplantace ledvin, nebo zúžením či uzavřením tepen, které zásobují ledviny krví.
- jestliže máte poruchu funkce ledvin, lékař důkladně zváží, zda je přípravek Rasitrio pro Vás vhodný a může se rozhodnout Vás důkladně sledovat.
- jestliže máte problémy s játry (zhoršenou funkci jater).

- jestliže máte diabetes (vysoká hladina cukru v krvi).
- jestliže máte v krvi vysokou hladinu cholesterolu nebo triglyceridů.
- jestliže trpíte onemocněním nazývaným lupus erythematosus (nazývaným také “lupus” nebo “SLE”).
- jestliže máte alergii nebo astma.
- jestliže jste léčen/a některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - “inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.
 - nebo
 - “blokátorem receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- jestliže jste ve věku 65 let nebo starší (viz níže oddíl Starší pacienti (ve věku 65 let a více)).
- jestliže máte příznaky nebo projevy jako jsou abnormální žízeň, sucho v ústech, celková slabost, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, slabost, nízký krevní tlak, snížený výdej moči, máte pocit na zvracení nebo zvracíte, máte abnormálně rychlý tlukot srdce, což může být způsobeno nadměrným účinkem hydrochlorothiazidu (je obsažen v přípravku Rasitrio).
- jestliže míváte po vystavení slunci kožní reakce, jako je například vyrážka.
- jestliže se objeví zhoršené vidění či bolest očí. To by mohly být příznaky zvýšení tlaku v oku, ke kterému může dojít po několika hodinách až týdnech užívání přípravku Rasitrio. Pokud to není léčeno, může to vést až k trvalému poškození zraku.
- jestliže máte stenózu renální artérie (zúžení cév v jedné nebo obou ledvinách).
- jestliže máte závažné městnavé srdeční selhávání (druh onemocnění srdce, kdy srdce nemůže vhnět dostatečné množství krve do těla).

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Rasitrio se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používán v tomto období (viz bod Těhotenství).

Děti a dospívající

Přípravek Rasitrio se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 18 let věku.

Starší osoby

Měl(a) byste sdělit svému lékaři, že jste Vám 65 let nebo více, protože můžete být mnohem vnímavější k nežádoucím účinkům vztahujícím se k nízkému krevnímu tlaku (viz oddíl 4 Možné nežádoucí účinky). Lékař důkladně zvaží, zda je přípravek Rasitrio pro Vás vhodný. Pokud je Vám 75 let nebo více, může se lékař rozhodnout sledovat váš krevní tlak mnohem častěji.

U většiny pacientů ve věku 65 let a starších nevykazuje dávka aliskirenu 300 mg oproti dávce 150 mg dodatečný prospěch při snižování krevního tlaku.

Další léčivé přípravky a přípravek Rasitrio

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neužívejte přípravek Rasitrio a informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků:

- cyklosporin (léčivý přípravek používaný u transplantací jako prevence odmítnutí transplantovaného orgánu nebo u jiných stavů, např. revmatoidní artritidy nebo atopické dermatitidy).
- itraconazol (léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňových onemocnění).
- chinidin (léčivý přípravek užívaný k úpravě srdečního rytmu).
- jedna z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku a máte diabetes mellitus nebo poruchu funkce ledvin:
 - “inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.nebo
 - “blokátory receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.

Prosím, informujte svého lékaře, pokud užíváte některé z následujících léčivých přípravků:

- léky či látky zvyšující hladinu draslíku v krvi. To zahrnuje draslíkové doplňky, náhrady soli obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin.
- léky, které mohou snižovat množství draslíku v krvi, jako jsou některá diuretika (léky na odvodnění), kortikoidy, laxativa, karbenoxolon, amfotericin nebo penicilin G.
- léky k léčbě vysokého krevního tlaku zahrnující metyldopu.
- léky pro zvýšení krevního tlaku, jako je adrenalin nebo noradrenalin.
- léky, které mohou vyvolat „*torsades de pointes*“ (nepravidelný srdeční rytmus), jako jsou antiarytmika (léky používané k léčbě srdečních poruch) a některá antipsychotika.
- ketokonazol, léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňové infekce.
- verapamil, léčivý přípravek užívaný ke snížení krevního tlaku, úpravě srdečního rytmu nebo k léčbě anginy pectoris.
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin, což jsou antibiotika užívaná k léčbě infekcí
- amiodaron, lék užívaný k úpravě srdečního rytmu
- atorvastatin, lék užívaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu.
- furosemid nebo torasemid, léčivé přípravky, které patří do skupiny léků známých jako diuretika neboli močopudné léky, které zvyšují množství vyloučené moči a jsou též používány k léčbě jistých druhů srdečních potíží (srdeční selhání) a edémů (otoků).
- léky, které mohou snižovat množství sodíku v krvi, jako jsou některá antidepresiva, antipsychotika a léky na léčbu epilepsie (karbamazepin).
- rifampicin, lék užívaný k prevenci či léčbě infekcí.
- třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), bylinný lék užívaný ke zlepšení nálady.
- léky užívané k úlevě od bolesti, jako jsou nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID), zahrnující selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitory) (užívané zvláště pacienty nad 65 let).
- díltiazem, lék užívaný k léčbě srdečních potíží.
- ritonavir, lék užívaný k léčbě virových infekcí.
- lithium (léčivý přípravek užívaný k léčbě některých typů deprese).
- některá projímadla.
- léky k léčbě dny, jako je allopurinol.
- digoxin nebo další digitalisové glykosidy (léky užívané k léčbě srdečních poruch).
- vitamin D a soli vápníku.
- jedna z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - “inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.nebo
 - “blokátory receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- léky na kontrolu srdeční činnosti.
- léky k léčbě diabetu (perorální látky, jako je metformin nebo inzuliny).
- léky, které mohou zvýšit hladinu cukru v krvi, jako jsou beta blokátory a diazoxid.
- steroidy.
- cytotoxické léky (užívané v léčbě rakoviny), jako je metotrexát nebo cyklofosfamid.

- léky používané k léčbě artritidy.
- léky používané k léčbě jícnových vředů a zánětů (např. karbenoxolon).
- myorelaxancia (léky k relaxaci svalů, které jsou užívány během operací).
- amantadin (k léčbě Parkinsonovy choroby, též užívaný k léčbě a prevenci některých virových onemocnění).
- anticholinergní látky (léky užívané v řadě stavů, jako jsou gastrointestinální křeče, křeče močového měchýře, astma, nevolnost při cestování, svalové křeče, Parkinsonova choroba a jako pomocná léčba při anestezii).
- cholestyramin, colestipol a další pryskyřice (látky užívané především v léčbě vysokých hladin tuků v krvi).
- alkohol, prášky na spaní a anestetika (léky umožňující pacientům podstoupit chirurgické a jiné výkony).
- jodové kontrastní látky (přípravky používané pro zobrazovací metody).

Váš lékař může potřebovat změnit Vaši dávku a/nebo udělat jiná opatření, pokud užíváte některý z následujících léků:

- furosemid nebo torasemid, léčivé přípravky, které patří do skupiny léků známých jako diuretika neboli močopudné léky, které zvyšují množství vyloučené moči a jsou též používány k léčbě jistých druhů srdečních potíží (srdeční selhání) a edémů (otoků).
- některé léčivé přípravky užívané k léčbě infekcí, jako ketokonazol, amfotericin nebo penicillin G.

Přípravek Rasitrio s jídlem a pitím

Tento přípravek užívejte jednou denně s menším množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejnou dobu. Neužívejte tento přípravek společně s grapefruitovou šťávou.

Přípravek Rasitrio obsahuje hydrochlorothiazid. Pokud budete během léčby tímto přípravkem požívat alkohol, můžete mít při vstávání silnější pocit závratě, zvláště pokud se zvedáte ze sedu.

Těhotenství

Neužívejte tento přípravek, pokud jste těhotná nebo kojíte (viz bod Neužívejte Rasitrio). Pokud otěhotníte během užívání tohoto přípravku, přestaňte ho okamžitě užívat a poraďte se se svým lékařem. Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete těhotenství, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař Vám doporučí ukončit užívání přípravku Rasitrio před otěhotněním a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Rasitrio. Podávání přípravku Rasitrio se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván, pokud jste déle než 3 měsíce těhotná, protože může závažně poškodit Vaše dítě, pokud je užíván po třetím měsíci těhotenství.

Kojení

Oznamte svému lékaři, že kojíte nebo začínáte kojit. Léčba přípravkem Rasitrio není doporučena matkám, které kojí. Lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek může vyvolat pocit závratě a ospalosti. Jestliže pocítíte tento příznak, neřídte, neobsluhujte stroje ani nevykonávejte žádné činnosti, které vyžadují soustředění.

3. Jak se přípravek Rasitrio užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře a nepřekračujte doporučené dávkování. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklou dávkou přípravku Rasitrio je jedna tableta denně.

Způsob podání

Tablety polykejte celé a zapijte je vodou. Tento přípravek byste měl(a) užívat s menším množstvím jídla a nejlépe každý den ve stejnou dobu. Neužívejte tento přípravek společně s grapefruitovou šťávou.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rasitrio, než jste měl(a)

Pokud jste náhodou užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Rasitrio, poraďte se okamžitě s lékařem. Můžete potřebovat lékařské ošetření.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rasitrio

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku tohoto léčivého přípravku, vezměte si ji, jakmile si na to vzpomenete a další dávku si vezměte v obvyklém čase. Pokud si však na zapomenutou dávku vzpomenete téměř v době, kdy máte užít další dávku, vezměte si jednoduše další dávku v obvyklém čase. **Nezdvojnásobujte** následující dávku (neberte dvě tablety najednou), abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Nepřestávejte s užíváním tohoto léčivého přípravku, i když se budete cítit dobře (pokud Vám to lékař neřekne).

Lidé, kteří mají vysoký krevní tlak, často nepozorují žádné příznaky tohoto onemocnění. Mnoho se jich může cítit docela normálně. Je velmi důležité, abyste užíval(a) tento lék přesně podle pokynů svého lékaře, a tak dosáhl(a) nejlepších výsledků a snížil(a) riziko nežádoucích účinků. Dodržujte návštěvy u svého lékaře přesto, že se budete cítit dobře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Rasitrio jsou:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- závratě
- nízký krevní tlak
- otoky rukou, kotníků a nohou (periferní edém).

Informujte neprodleně lékaře, pokud po zahájení léčby pocítíte cokoliv z následujícího:

Na počátku léčby přípravkem Rasitrio se mohou vyskytnout omdlávání a/nebo závratě související s nízkým krevním tlakem. Pacienti ve věku 65 let nebo starší jsou mnohem vnímavější k nežádoucím účinkům vztahujícím se k nízkému krevnímu tlaku. V klinických studiích se nízký krevní tlak vyskytoval mnohem častěji u pacientů užívajících přípravek Rasitrio než u těch, kteří užívali dvojkombinaci aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorothiazid nebo amlodipin/hydrochlorothiazid (viz oddíl 2).

Následující nežádoucí účinky, které mohou být závažné, byly hlášeny v souvislosti s podáváním léčiv obsahujících samotný aliskiren, amlodipin nebo hydrochlorothiazid.

Aliskiren

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné (není známo):

U několika málo pacientů se objevily tyto nežádoucí účinky (*mohou postihnout až 1 z 1000 osob*).

Pokud se vyskytne kterýkoli z uvedených, sdělte to okamžitě svému lékaři:

- Těžká alergická reakce s příznaky jako vyrážka, svědění, otok obličeje nebo rtů nebo jazyka, potíže s dýcháním, závratě.
- Nevolnost, ztráta chuti k jídlu, tmavě zbarvená moč, nebo zežloutnutí kůže a očí (příznaky onemocnění jater).

Možné nežádoucí účinky

Časté (*mohou postihnout až 1 z 10 osob*)

- průjem
- bolest kloubů (artralgie)
- vysoká hladina draslíku v krvi
- závratě.

Méně časté (*mohou postihnout až 1 ze 100 osob*)

- kožní vyrážka (to může být rovněž příznakem alergických reakcí nebo angioedému – viz níže odstavec “Vzácné”)
- potíže s ledvinami, včetně akutního selhání ledvin (silně snížená tvorba moči)
- otok rukou, kloubů nebo nohou (periferní edém)
- závažné kožní reakce (toxická epidermální nekrolýza a/nebo reakce ústní sliznice – zrudnutí, puchýřky na rtech, v oku nebo ústech, odlupování kůže, horečka)
- nízký krevní tlak
- bušení srdce
- kašel
- svědění, svědivá vyrážka (kopřivka)
- zvýšená hladina jaterních enzymů.

Vzácné (*mohou postihnout až 1 z 1000 osob*)

- těžké alergické reakce (anafylaktické reakce)
- angioedém (příznaky, které mohou zahrnovat potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otok obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě)
- zvýšená hladina kreatininu v krvi
- Zrudnutí pokožky (erytém).

Amlodipin

U pacientů užívajících samotný amlodipin bylo hlášeno následující:

Časté (*mohou postihnout až 1 z 10 osob*)

- ospalost
- závrať
- bolest hlavy (zvláště na počátku léčby)
- návaly horka
- bolesti břicha
- nevolnost
- otoky kotníků
- otoky
- únava
- palpitace (bušení srdce).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- nespavost
- změny nálady (včetně úzkosti)
- deprese
- třes
- poruchy chuti
- náhlé dočasné ztráty vědomí
- snížení kožní citlivosti
- brnění či znecitlivění
- poruchy zraku (včetně zdvojeného vidění)
- zvonění v uších
- nízký krevní tlak
- dušnost
- rýma
- zvracení
- pocity nevolnosti po jídle
- změny trávení (včetně průjmu a zácpy)
- sucho v ústech
- vypadávání vlasů
- nachové skvrny na pokožce
- změny barvy pokožky
- nadměrné pocení
- svědění; vyrážka
- výsev vyrážky po celém těle
- bolesti kloubů
- bolesti svalů
- svalové křeče
- bolesti zad
- poruchy močení
- noční močení
- časté močení
- impotence
- zvětšení prsů u mužů
- bolest na hrudi
- slabost
- bolest
- pocity celkové nevolnosti
- zvýšení hmotnosti
- úbytek hmotnosti.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)

- zmatenost.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10000 osob)

- snížený počet bílých krvinek a krevních destiček
- alergická reakce s příznaky jako je vyrážka, svědění, kopřivka, dýchací potíže nebo potíže při polykání, závrať
- vysoká hladina krevního cukru
- zvýšená ztuhlost svalů a nemožnost protažení
- pocity brnění nebo znecitlivění s pocity pálení prstů na rukou a nohou
- srdeční infarkt
- nepravidelný srdeční rytmus
- zánět krevních cév

- kašel
- prudká bolest nadbřišku
- zánět žaludeční sliznice
- krvácení, precitlivělé nebo oteklé dásně
- zánět jater
- porucha funkce jater, která se může vyskytnout spolu se zežloutnutím kůže a očí nebo tmavou močí
- abnormální výsledky vyšetření funkce jater
- angioedém (potíže s dýcháním nebo polykáním, nebo otok obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka)
- kožní reakce se zarudnutím a olupováním kůže, puchýře na rtech, očích či v ústech; suchá kůže, vyrážka, svědicí vyrážka
- kožní vyrážka se šupinatěním nebo olupováním; vyrážka, červená kůže, puchýře na rtech, očích nebo v ústech, olupování kůže, horečka
- otok tváře a hrdla
- zvýšená kožní citlivost na sluneční záření.

Hydrochlorothiazid

U pacientů užívajících samotný hydrochlorthiazid bylo hlášeno následující, níže uvedené četnost nelze z dostupných údajů určit:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízká hladina draslíku v krvi
- zvýšení hladiny tuků v krvi.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- vysoká hladina kyseliny močové v krvi
- nízká hladina hořčíku v krvi
- nízká hladina sodíku v krvi
- závratě, mdloby při postavení se
- snížená chuť k jídlu
- nevolnost a zvracení
- svědivá vyrážka a jiné druhy vyrážky
- neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- nízký počet krevních destiček (někdy spojený s krvácením nebo podlitinami pod kůží)
- vysoká hladina vápníku v krvi
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršení metabolického stavu diabetiků
- pocity smutku (deprese)
- nespavost
- závratě
- bolesti hlavy
- mravenčení nebo necitlivost
- poruchy zraku
- nepravidelnost srdečního rytmu
- nepříjemné pocity v břiše
- zácpa
- průjem
- jaterní poruchy, které se mohou vyskytnout se žlutou kůží a žlutým očním bělmem
- zvýšená citlivost kůže ke slunci
- cukr v moči.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob)

- horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech, častější infekce (chybění či nízký počet bílých krvinek)
- bledá kůže, únava, dušnost, tmavě zbarvená moč (hemolytická anémie)
- vyrážka, svědění, kopřivka, potíže s dechem nebo polykáním, závratě (alergické reakce)
- zmatenost, únava, svalové záškuby a křeče, zrychlené dýchání (hypochlorémická alkalóza)
- dýchací potíže s horečkou, kašel, pískoty, dušnost (dechová tíseň zahrnující pneumonitidu a plicní edém)
- závažná bolest horní části břicha (zánět slinivky)
- vyrážka na obličeji, bolest kloubů, svalové onemocnění, horečka (lupus erythematodes)
- zánět žil s příznaky jako je vyrážka, purpurově-červené skvrny (vaskulitida)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (toxická epidermální nekrolýza).

Není známo (četnost nemůže být z dostupných údajů stanovena)

- slabost
- modřiny a časté infekce (aplastická anémie)
- snížené vidění nebo bolest v očích kvůli zvýšenému tlaku (možné příznaky glaukomu s uzavřeným úhlem)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (erythema multiforme)
- svalové křeče
- výrazně snížený výdej moči (možné příznaky onemocnění ledvin nebo selhání ledvin), slabost (astenie)
- horečka.

Pokud se kterýkoli z uvedených nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, sdělte to svému lékaři. Může být nutné přerušit užívání přípravku Rasitrio.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak přípravek Rasitrio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za "EXP". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Tablety přípravku Rasitrio uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rasitrio obsahuje

- Jedna potahovaná tableta přípravku Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg obsahuje 300 mg aliskirenu (jako aliskireni fumaras), 5 mg amlodipinu (jako amlodipini besilas) and 12,5 mg hydrochlorothiazidu. Dalšími složkami jsou mikrokrystalická celulóza, krospovidon, povidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastek, červený oxid železitý (E172) a černý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Rasitrio vypadá a co obsahuje toto balení

- Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg potahované tablety jsou světle růžové, oválné tablety s vyraženým "LIL" na jedné a "NVR" na druhé straně.

Přípravek Rasitrio je dostupný v baleních po 14, 28, 56 nebo 98 tabletách v kalendářních blistrech. Přípravek je též dostupný ve vícečetném balení 98 tablet (2 balení po 49) v kalendářních blistrech.

Přípravek Rasitrio je dostupný v baleních po 30 nebo 90 tabletách v normálních blistrech. Přípravek Rasitrio je dostupný v balení 56x1 tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. Přípravek je též dostupný ve vícečetném balení 98x1 tableta (2 balení po 49x1) v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rasitrio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rasitrio užívat
3. Jak se přípravek Rasitrio užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rasitrio uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rasitrio a k čemu se používá

Co je přípravek Rasitrio

Přípravek Rasitrio obsahuje tři léčivé látky nazývané aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid. Všechny tyto látky pomáhají upravovat vysoký krevní tlak (hypertenzi).

- Aliskiren je látka, která patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných inhibitory reninu. Ty snižují množství angiotenzinu II, který může organismus produkovat. Angiotenzin II působí zúžení cév, což zvyšuje krevní tlak. Snižení množství angiotenzinu II umožňuje uvolnění cév a tím snížení krevního tlaku.
- Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných blokátory kalciových kanálů, které pomáhají upravovat vysoký krevní tlak. Amlodipin způsobuje rozšíření a uvolnění krevních cév, to snižuje krevní tlak.
- Hydrochlorothiazid patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných thiazidová diuretika. Hydrochlorothiazid zvyšuje objem vylučované moče, čímž také snižuje krevní tlak.

Vysoký krevní tlak zvyšuje zatížení srdce a cév. Pokud toto trvá dlouhou dobu, mohou být poškozeny cévy mozku, srdce a ledvin. To může způsobit mozkovou příhodu, srdeční selhání, infarkt nebo selhání ledvin. Snižování krevního tlaku k normálním hodnotám snižuje riziko vzniku těchto příhod.

K čemu se přípravek Rasitrio používá

Přípravek Rasitrio se používá k léčbě vysokého krevního tlaku u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je již kontrolován aliskirenem, amlodipinem a hydrochlorothiazidem jako samostatné léky podávané ve stejnou dobu. Tito pacienti mohou mít prospěch z užívání jedné tablety obsahující všechny tři léčivé látky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rasitrio užívat

Neužívejte přípravek Rasitrio

- jestliže jste alergický(á) na aliskiren, amlodipin, na deriváty dihydropyridinů (známé jako blokátory vápníkových kanálů), hydrochlorothiazid, deriváty sulfonamidů (léčivé přípravky užívané k léčbě plicních nebo močových infekcí) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že můžete být alergický(á), neužívejte přípravek Rasitrio a požádejte o radu svého lékaře.
- jestliže se u Vás vyskytly následující formy angioedému (obtíže při dýchání nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka):
 - angioedém v souvislosti s užíváním aliskirenu,
 - dědičný angioedém,
 - angioedém bez známé příčiny.
- pokud jste déle než 3 měsíce těhotná. (Také je lepší neužívat přípravek Rasitrio v časném těhotenství - viz bod Těhotenství).
- jestliže trpíte závažným onemocněním jater.
- jestliže trpíte závažným onemocněním ledvin.
- pokud nejste schopni tvořit moč (anurie).
- jestliže je hladina draslíku v krvi příliš nízká navzdory léčbě.
- jestliže je hladina sodíku v krvi příliš nízká.
- jestliže je hladina vápníku v krvi příliš vysoká.
- jestliže máte dnu (krystaly kyseliny močové v kloubech).
- jestliže užíváte některý z následujících léčivých přípravků:
 - cyklosporin (léčivý přípravek používaný u transplantaci jako prevence odmítnutí transplantovaného orgánu nebo u jiných stavů, např. revmatoidní artritidy nebo atopické dermatitidy),
 - itraconazol (léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňových onemocnění),
 - chinidin (léčivý přípravek užívaný k úpravě srdečního rytmu).
- jestliže máte diabetes mellitus nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen/a některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - “inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.nebo
 - “blokátory receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- jestliže máte velmi nízký krevní tlak.
- jestliže jste utrpěl/a šok včetně kardiogenního šoku.
- jestliže máte zúžení aortální srdeční chlopně (aortální stenózu).
- jestliže trpíte srdečním selháním po akutním infarktu myokardu.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, neužívejte přípravek Rasitrio a sdělte to svému lékaři.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Rasitrio se poradte se svým lékařem:

- jestliže trpíte zvracením nebo průjmem nebo pokud užíváte diuretika (léky, které zvyšují množství moči - močopudné léky).
- jestliže se u Vás objevil angioedém (obtíže při dýchání nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka). Pokud se tyto příznaky u vás objeví, přestaňte užívat přípravek Rasitrio a kontaktujte svého lékaře.
- jestliže trpíte srdečními potížemi.
- jestliže máte dietu se sníženým přísunem soli.
- jestliže množství vyloučené moči za 24 hodin a více významně poklesne a/nebo jestliže trpíte závažnou poruchou funkce ledvin (např. pokud potřebujete dialýzu), včetně prodělané transplantace ledvin, nebo zúžením či uzavřením tepen, které zásobují ledviny krví.
- jestliže máte poruchu funkce ledvin, lékař důkladně zváží, zda je přípravek Rasitrio pro Vás vhodný a může se rozhodnout Vás důkladně sledovat.
- jestliže máte problémy s játry (zhoršenou funkci jater).

- jestliže máte diabetes (vysoká hladina cukru v krvi).
- jestliže máte v krvi vysokou hladinu cholesterolu nebo triglyceridů.
- jestliže trpíte onemocněním nazývaným lupus erythematosus (nazývaným také “lupus” nebo “SLE”).
- jestliže máte alergii nebo astma.
- jestliže jste léčen/a některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - “inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.
 - nebo
 - “blokátorem receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- jestliže jste ve věku 65 let nebo starší (viz níže oddíl Starší pacienti (ve věku 65 let a více)).
- jestliže máte příznaky nebo projevy jako jsou abnormální žízeň, sucho v ústech, celková slabost, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, slabost, nízký krevní tlak, snížený výdej moči, máte pocit na zvracení nebo zvracíte, máte abnormálně rychlý tlukot srdce, což může být způsobeno nadměrným účinkem hydrochlorothiazidu (je obsažen v přípravku Rasitrio).
- jestliže míváte po vystavení slunci kožní reakce, jako je například vyrážka.
- jestliže se objeví zhoršené vidění či bolest očí. To by mohly být příznaky zvýšení tlaku v oku, ke kterému může dojít po několika hodinách až týdnech užívání přípravku Rasitrio. Pokud to není léčeno, může to vést až k trvalému poškození zraku.
- jestliže máte stenózu renální artérie (zúžení cév v jedné nebo obou ledvinách).
- jestliže máte závažné městnavé srdeční selhávání (druh onemocnění srdce, kdy srdce nemůže vhnět dostatečné množství krve do těla).

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Rasitrio se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používán v tomto období (viz bod Těhotenství).

Děti a dospívající

Přípravek Rasitrio se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 18 let věku.

Starší osoby

Měl(a) byste sdělit svému lékaři, že jste Vám 65 let nebo více, protože můžete být mnohem vnímavější k nežádoucím účinkům vztahujícím se k nízkému krevnímu tlaku (viz oddíl 4 Možné nežádoucí účinky). Lékař důkladně zvaží, zda je přípravek Rasitrio pro Vás vhodný. Pokud je Vám 75 let nebo více, může se lékař rozhodnout sledovat váš krevní tlak mnohem častěji.

U většiny pacientů ve věku 65 let a starších nevykazuje dávka aliskirenu 300 mg oproti dávce 150 mg dodatečný prospěch při snižování krevního tlaku.

Další léčivé přípravky a přípravek Rasitrio

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neužívejte přípravek Rasitrio a informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků:

- cyklosporin (léčivý přípravek používaný u transplantací jako prevence odmítnutí transplantovaného orgánu nebo u jiných stavů, např. revmatoidní artritidy nebo atopické dermatitidy).
- itraconazol (léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňových onemocnění).
- chinidin (léčivý přípravek užívaný k úpravě srdečního rytmu).
- jedna z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku a máte diabetes mellitus nebo poruchu funkce ledvin:
 - “inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.nebo
 - “blokátory receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.

Prosím, informujte svého lékaře, pokud užíváte některé z následujících léčivých přípravků:

- léky či látky zvyšující hladinu draslíku v krvi. To zahrnuje draslíkové doplňky, náhrady soli obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin.
- léky, které mohou snižovat množství draslíku v krvi, jako jsou některá diuretika (léky na odvodnění), kortikoidy, laxativa, karbenoxolon, amfotericin nebo penicilin G.
- léky k léčbě vysokého krevního tlaku zahrnující metyldopu.
- léky pro zvýšení krevního tlaku, jako je adrenalin nebo noradrenalin.
- léky, které mohou vyvolat „*torsades de pointes*“ (nepravidelný srdeční rytmus), jako jsou antiarytmika (léky používané k léčbě srdečních poruch) a některá antipsychotika.
- ketokonazol, léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňové infekce.
- verapamil, léčivý přípravek užívaný ke snížení krevního tlaku, úpravě srdečního rytmu nebo k léčbě anginy pectoris.
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin, což jsou antibiotika užívaná k léčbě infekcí
- amiodaron, lék užívaný k úpravě srdečního rytmu
- atorvastatin, lék užívaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu.
- furosemid nebo torasemid, léčivé přípravky, které patří do skupiny léků známých jako diuretika neboli močopudné léky, které zvyšují množství vyloučené moči a jsou též používány k léčbě jistých druhů srdečních potíží (srdeční selhání) a edémů (otoků).
- léky, které mohou snižovat množství sodíku v krvi, jako jsou některá antidepresiva, antipsychotika a léky na léčbu epilepsie (karbamazepin).
- rifampicin, lék užívaný k prevenci či léčbě infekcí.
- třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), bylinný lék užívaný ke zlepšení nálady.
- léky užívané k úlevě od bolesti, jako jsou nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID), zahrnující selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitory) (užívané zvláště pacienty nad 65 let).
- díltiazem, lék užívaný k léčbě srdečních potíží.
- ritonavir, lék užívaný k léčbě virových infekcí.
- lithium (léčivý přípravek užívaný k léčbě některých typů deprese).
- některá projímadla.
- léky k léčbě dny, jako je allopurinol.
- digoxin nebo další digitalisové glykosidy (léky užívané k léčbě srdečních poruch).
- vitamin D a soli vápníku.
- jedna z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - “inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.nebo
 - “blokátory receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- léky na kontrolu srdeční činnosti.
- léky k léčbě diabetu (perorální látky, jako je metformin nebo inzuliny).
- léky, které mohou zvýšit hladinu cukru v krvi, jako jsou beta blokátory a diazoxid.
- steroidy.
- cytotoxické léky (užívané v léčbě rakoviny), jako je metotrexát nebo cyklofosfamid.

- léky používané k léčbě artritidy.
- léky používané k léčbě jícnových vředů a zánětů (např. karbenoxolon).
- myorelaxancia (léky k relaxaci svalů, které jsou užívány během operací).
- amantadin (k léčbě Parkinsonovy choroby, též užívaný k léčbě a prevenci některých virových onemocnění).
- anticholinergní látky (léky užívané v řadě stavů, jako jsou gastrointestinální křeče, křeče močového měchýře, astma, nevolnost při cestování, svalové křeče, Parkinsonova choroba a jako pomocná léčba při anestezii).
- cholestyramin, colestipol a další pryskyřice (látky užívané především v léčbě vysokých hladin tuků v krvi).
- alkohol, prášky na spaní a anestetika (léky umožňující pacientům podstoupit chirurgické a jiné výkony).
- jodové kontrastní látky (přípravky používané pro zobrazovací metody).

Váš lékař může potřebovat změnit Vaši dávku a/nebo udělat jiná opatření, pokud užíváte některý z následujících léků:

- furosemid nebo torasemid, léčivé přípravky, které patří do skupiny léků známých jako diuretika neboli močopudné léky, které zvyšují množství vyloučené moči a jsou též používány k léčbě jistých druhů srdečních potíží (srdeční selhání) a edémů (otoků).
- některé léčivé přípravky užívané k léčbě infekcí, jako ketokonazol, amfotericin nebo penicillin G.

Přípravek Rasitrio s jídlem a pitím

Tento přípravek užívejte jednou denně s menším množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejnou dobu. Neužívejte tento přípravek společně s grapefruitovou šťávou.

Přípravek Rasitrio obsahuje hydrochlorothiazid. Pokud budete během léčby tímto přípravkem požívat alkohol, můžete mít při vstávání silnější pocit závratě, zvláště pokud se zvedáte ze sedu.

Těhotenství

Neužívejte tento přípravek, pokud jste těhotná nebo kojíte (viz bod Neužívejte Rasitrio). Pokud otěhotníte během užívání tohoto přípravku, přestaňte ho okamžitě užívat a poraďte se se svým lékařem. Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete těhotenství, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař Vám doporučí ukončit užívání přípravku Rasitrio před otěhotněním a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Rasitrio. Podávání přípravku Rasitrio se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván, pokud jste déle než 3 měsíce těhotná, protože může závažně poškodit Vaše dítě, pokud je užíván po třetím měsíci těhotenství.

Kojení

Oznamte svému lékaři, že kojíte nebo začínáte kojit. Léčba přípravkem Rasitrio není doporučena matkám, které kojí. Lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek může vyvolat pocit závratě a ospalosti. Jestliže pocítíte tento příznak, neřídte, neobsluhujte stroje ani nevykonávejte žádné činnosti, které vyžadují soustředění.

3. Jak se přípravek Rasitrio užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře a nepřekračujte doporučené dávkování. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklou dávkou přípravku Rasitrio je jedna tableta denně.

Způsob podání

Tablety polykejte celé a zapíjejte je vodou. Tento přípravek byste měl(a) užívat s menším množstvím jídla a nejlépe každý den ve stejnou dobu. Neužívejte tento přípravek společně s grapefruitovou šťávou.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rasitrio, než jste měl(a)

Pokud jste náhodou užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Rasitrio, poraďte se okamžitě s lékařem. Můžete potřebovat lékařské ošetření.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rasitrio

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku tohoto léčivého přípravku, vezměte si ji, jakmile si na to vzpomenete a další dávku si vezměte v obvyklém čase. Pokud si však na zapomenutou dávku vzpomenete téměř v době, kdy máte užít další dávku, vezměte si jednoduše další dávku v obvyklém čase. **Nezdvojnásobujte** následující dávku (neberte dvě tablety najednou), abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Nepřestávejte s užíváním tohoto léčivého přípravku, i když se budete cítit dobře (pokud Vám to lékař neřekne).

Lidé, kteří mají vysoký krevní tlak, často nepozorují žádné příznaky tohoto onemocnění. Mnoho se jich může cítit docela normálně. Je velmi důležité, abyste užíval(a) tento lék přesně podle pokynů svého lékaře, a tak dosáhl(a) nejlepších výsledků a snížil(a) riziko nežádoucích účinků. Dodržujte návštěvy u svého lékaře přesto, že se budete cítit dobře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Rasitrio jsou:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- závratě
- nízký krevní tlak
- otoky rukou, kotníků a nohou (periferní edém).

Informujte neprodleně lékaře, pokud po zahájení léčby pocítíte cokoliv z následujícího:

Na počátku léčby přípravkem Rasitrio se mohou vyskytnout omdlávání a/nebo závratě související s nízkým krevním tlakem. Pacienti ve věku 65 let nebo starší jsou mnohem vnímavější k nežádoucím účinkům vztahujícím se k nízkému krevnímu tlaku. V klinických studiích se nízký krevní tlak vyskytoval mnohem častěji u pacientů užívajících přípravek Rasitrio než u těch, kteří užívali dvojkombinaci aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorothiazid nebo amlodipin/hydrochlorothiazid (viz oddíl 2).

Následující nežádoucí účinky, které mohou být závažné, byly hlášeny v souvislosti s podáváním léčiv obsahujících samotný aliskiren, amlodipin nebo hydrochlorothiazid.

Aliskiren

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné (není známo):

U několika málo pacientů se objevily tyto nežádoucí účinky (*mohou postihnout až 1 z 1000 osob*).

Pokud se vyskytne kterýkoli z uvedených, sdělte to okamžitě svému lékaři:

- Těžká alergická reakce s příznaky jako vyrážka, svědění, otok obličeje nebo rtů nebo jazyka, potíže s dýcháním, závratě.
- Nevolnost, ztráta chuti k jídlu, tmavě zbarvená moč, nebo zežloutnutí kůže a očí (příznaky onemocnění jater).

Možné nežádoucí účinky

Časté (*mohou postihnout až 1 z 10 osob*)

- průjem
- bolest kloubů (artralgie)
- vysoká hladina draslíku v krvi
- závratě.

Méně časté (*mohou postihnout až 1 ze 100 osob*)

- kožní vyrážka (to může být rovněž příznakem alergických reakcí nebo angioedému – viz níže odstavec “Vzácné”)
- potíže s ledvinami, včetně akutního selhání ledvin (silně snížená tvorba moči)
- otok rukou, kloubů nebo nohou (periferní edém)
- závažné kožní reakce (toxická epidermální nekrolýza a/nebo reakce ústní sliznice – zrudnutí, puchýřky na rtech, v oku nebo ústech, odlupování kůže, horečka)
- nízký krevní tlak
- bušení srdce
- kašel
- svědění, svědivá vyrážka (kopřivka)
- zvýšená hladina jaterních enzymů.

Vzácné (*mohou postihnout až 1 z 1000 osob*)

- těžké alergické reakce (anafylaktické reakce)
- angioedém (příznaky, které mohou zahrnovat potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otok obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě)
- zvýšená hladina kreatininu v krvi
- Zrudnutí pokožky (erytém).

Amlodipin

U pacientů užívajících samotný amlodipin bylo hlášeno následující:

Časté (*mohou postihnout až 1 z 10 osob*)

- ospalost
- závrať
- bolest hlavy (zvláště na počátku léčby)
- návaly horka
- bolesti břicha
- nevolnost
- otoky kotníků
- otoky
- únava
- palpitace (bušení srdce).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- nespavost
- změny nálady (včetně úzkosti)
- deprese
- třes
- poruchy chuti
- náhlé dočasné ztráty vědomí
- snížení kožní citlivosti
- brnění či znecitlivění
- poruchy zraku (včetně zdvojeného vidění)
- zvonění v uších
- nízký krevní tlak
- dušnost
- rýma
- zvracení
- pocity nevolnosti po jídle
- změny trávení (včetně průjmu a zácpy)
- sucho v ústech
- vypadávání vlasů
- nachové skvrny na pokožce
- změny barvy pokožky
- nadměrné pocení
- svědění; vyrážka
- výsev vyrážky po celém těle
- bolesti kloubů
- bolesti svalů
- svalové křeče
- bolesti zad
- poruchy močení
- noční močení
- časté močení
- impotence
- zvětšení prsů u mužů
- bolest na hrudi
- slabost
- bolest
- pocity celkové nevolnosti
- zvýšení hmotnosti
- úbytek hmotnosti.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)

- zmatenost.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10000 osob)

- snížený počet bílých krvinek a krevních destiček
- alergická reakce s příznaky jako je vyrážka, svědění, kopřivka, dýchací potíže nebo potíže při polykání, závrať
- vysoká hladina krevního cukru
- zvýšená ztuhlost svalů a nemožnost protažení
- pocity brnění nebo znecitlivění s pocity pálení prstů na ruku a nohu
- srdeční infarkt
- nepravidelný srdeční rytmus
- zánět krevních cév

- kašel
- prudká bolest nadbřišku
- zánět žaludeční sliznice
- krvácení, přecitlivělé nebo oteklé dásně
- zánět jater
- porucha funkce jater, která se může vyskytnout spolu se zežloutnutím kůže a očí nebo tmavou močí
- abnormální výsledky vyšetření funkce jater
- angioedém (potíže s dýcháním nebo polykáním, nebo otok obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka)
- kožní reakce se zarudnutím a olupováním kůže, puchýře na rtech, očích či v ústech; suchá kůže, vyrážka, svědicí vyrážka
- kožní vyrážka se šupinatěním nebo olupováním; vyrážka, červená kůže, puchýře na rtech, očích nebo v ústech, olupování kůže, horečka
- otok tváře a hrdla
- zvýšená kožní citlivost na sluneční záření.

Hydrochlorothiazid

U pacientů užívajících samotný hydrochlorthiazid bylo hlášeno následující, níže uvedené četnost nelze z dostupných údajů určit:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízká hladina draslíku v krvi
- zvýšení hladiny tuků v krvi.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- vysoká hladina kyseliny močové v krvi
- nízká hladina hořčíku v krvi
- nízká hladina sodíku v krvi
- závratě, mdloby při postavení se
- snížená chuť k jídlu
- nevolnost a zvracení
- svědivá vyrážka a jiné druhy vyrážky
- neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- nízký počet krevních destiček (někdy spojený s krvácením nebo podlitinami pod kůží)
- vysoká hladina vápníku v krvi
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršení metabolického stavu diabetiků
- pocity smutku (deprese)
- nespavost
- závratě
- bolesti hlavy
- mravenčení nebo necitlivost
- poruchy zraku
- nepravidelnost srdečního rytmu
- nepříjemné pocity v břiše
- zácpa
- průjem
- jaterní poruchy, které se mohou vyskytnout se žlutou kůží a žlutým očním bělmem
- zvýšená citlivost kůže ke slunci
- cukr v moči.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob)

- horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech, častější infekce (chybění či nízký počet bílých krvinek)
- bledá kůže, únava, dušnost, tmavě zbarvená moč (hemolytická anémie)
- vyrážka, svědění, kopřivka, potíže s dechem nebo polykáním, závratě (alergické reakce)
- zmatenost, únava, svalové záškuby a křeče, zrychlené dýchání (hypochlorémická alkalóza)
- dýchací potíže s horečkou, kašel, pískoty, dušnost (dechová tíseň zahrnující pneumonitidu a plicní edém)
- závažná bolest horní části břicha (zánět slinivky)
- vyrážka na obličeji, bolest kloubů, svalové onemocnění, horečka (lupus erythematodes)
- zánět žil s příznaky jako je vyrážka, purpurově-červené skvrny (vaskulitida)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (toxická epidermální nekrolýza).

Není známo (četnost nemůže být z dostupných údajů stanovena)

- slabost
- modřiny a časté infekce (aplastická anémie)
- snížené vidění nebo bolest v očích kvůli zvýšenému tlaku (možné příznaky glaukomu s uzavřeným úhlem)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (erythema multiforme)
- svalové křeče
- výrazně snížený výdej moči (možné příznaky onemocnění ledvin nebo selhání ledvin), slabost (astenie)
- horečka.

Pokud se kterýkoli z uvedených nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, sdělte to svému lékaři. Může být nutné přerušit užívání přípravku Rasitrio.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak přípravek Rasitrio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za "EXP".

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Tablety přípravku Rasitrio uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rasitrio obsahuje

- Jedna potahovaná tableta přípravku Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg obsahuje 300 mg aliskirenu (jako aliskireni fumaras), 5 mg amlodipinu (jako amlodipini besilas) and 25 mg hydrochlorothiazidu. Dalšími složkami jsou mikrokrystalická celulóza, krospovidon, povidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastek, černý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) a žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Rasitrio vypadá a co obsahuje toto balení

- Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg potahované tablety jsou slabě oranžovo-hnědé, oválné tablety, s vyraženým "OIO" na jedné a "NVR" na druhé straně.

Přípravek Rasitrio je dostupný v baleních po 14, 28, 56 nebo 98 tabletách v kalendářních blistrech. Přípravek je též dostupný ve vícečetném balení 98 tablet (2 balení po 49) v kalendářních blistrech.

Přípravek Rasitrio je dostupný v baleních po 30 nebo 90 tabletách v normálních blistrech. Přípravek Rasitrio je dostupný v balení 56x1 tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. Přípravek je též dostupný ve vícečetném balení 98x1 tableta (2 balení po 49x1) v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rasitrio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rasitrio užívat
3. Jak se přípravek Rasitrio užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rasitrio uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rasitrio a k čemu se používá

Co je přípravek Rasitrio

Přípravek Rasitrio obsahuje tři léčivé látky nazývané aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid. Všechny tyto látky pomáhají upravovat vysoký krevní tlak (hypertenzi).

- Aliskiren je látka, která patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných inhibitory reninu. Ty snižují množství angiotenzinu II, který může organismus produkovat. Angiotenzin II působí zúžení cév, což zvyšuje krevní tlak. Snižení množství angiotenzinu II umožňuje uvolnění cév a tím snížení krevního tlaku.
- Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných blokátory kalciových kanálů, které pomáhají upravovat vysoký krevní tlak. Amlodipin způsobuje rozšíření a uvolnění krevních cév, to snižuje krevní tlak.
- Hydrochlorothiazid patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných thiazidová diuretika. Hydrochlorothiazid zvyšuje objem vylučované moče, čímž také snižuje krevní tlak.

Vysoký krevní tlak zvyšuje zatížení srdce a cév. Pokud toto trvá dlouhou dobu, mohou být poškozeny cévy mozku, srdce a ledvin. To může způsobit mozkovou příhodu, srdeční selhání, infarkt nebo selhání ledvin. Snižení krevního tlaku k normálním hodnotám snižuje riziko vzniku těchto příhod.

K čemu se přípravek Rasitrio používá

Přípravek Rasitrio se používá k léčbě vysokého krevního tlaku u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je již kontrolován aliskirenem, amlodipinem a hydrochlorothiazidem jako samostatné léky podávané ve stejnou dobu. Tito pacienti mohou mít prospěch z užívání jedné tablety obsahující všechny tři léčivé látky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rasitrio užívat

Neužívejte přípravek Rasitrio

- jestliže jste alergický(á) na aliskiren, amlodipin, na deriváty dihydropyridinů (známé jako blokátory vápníkových kanálů), hydrochlorothiazid, deriváty sulfonamidů (léčivé přípravky užívané k léčbě plicních nebo močových infekcí) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že můžete být alergický(á), neužívejte přípravek Rasitrio a požádejte o radu svého lékaře.
- jestliže se u Vás vyskytly následující formy angioedému (obtíže při dýchání nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka):
 - angioedém v souvislosti s užíváním aliskirenu,
 - dědičný angioedém,
 - angioedém bez známé příčiny.
- pokud jste déle než 3 měsíce těhotná. (Také je lepší neužívat přípravek Rasitrio v časném těhotenství - viz bod Těhotenství).
- jestliže trpíte závažným onemocněním jater.
- jestliže trpíte závažným onemocněním ledvin.
- pokud nejste schopni tvořit moč (anurie).
- jestliže je hladina draslíku v krvi příliš nízká navzdory léčbě.
- jestliže je hladina sodíku v krvi příliš nízká.
- jestliže je hladina vápníku v krvi příliš vysoká.
- jestliže máte dnu (krystaly kyseliny močové v kloubech).
- jestliže užíváte některý z následujících léčivých přípravků:
 - cyklosporin (léčivý přípravek používaný u transplantaci jako prevence odmítnutí transplantovaného orgánu nebo u jiných stavů, např. revmatoidní artritidy nebo atopické dermatitidy),
 - itraconazol (léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňových onemocnění),
 - chinidin (léčivý přípravek užívaný k úpravě srdečního rytmu).
- jestliže máte diabetes mellitus nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen/a některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - “inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.nebo
 - “blokátory receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- jestliže máte velmi nízký krevní tlak.
- jestliže jste utrpěl/a šok včetně kardiogenního šoku.
- jestliže máte zúžení aortální srdeční chlopně (aortální stenózu).
- jestliže trpíte srdečním selháním po akutním infarktu myokardu.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, neužívejte přípravek Rasitrio a sdělte to svému lékaři.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Rasitrio se poradte se svým lékařem:

- jestliže trpíte zvracením nebo průjmem nebo pokud užíváte diuretika (léky, které zvyšují množství moči - močopudné léky).
- jestliže se u Vás objevil angioedém (obtíže při dýchání nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka). Pokud se tyto příznaky u vás objeví, přestaňte užívat přípravek Rasitrio a kontaktujte svého lékaře.
- jestliže trpíte srdečními potížemi.
- jestliže máte dietu se sníženým přísunem soli.
- jestliže množství vyloučené moči za 24 hodin a více významně poklesne a/nebo jestliže trpíte závažnou poruchou funkce ledvin (např. pokud potřebujete dialýzu), včetně prodělané transplantace ledvin, nebo zúžením či uzavřením tepen, které zásobují ledviny krví.
- jestliže máte poruchu funkce ledvin, lékař důkladně zváží, zda je přípravek Rasitrio pro Vás vhodný a může se rozhodnout Vás důkladně sledovat.
- jestliže máte problémy s játry (zhoršenou funkci jater).

- jestliže máte diabetes (vysoká hladina cukru v krvi).
- jestliže máte v krvi vysokou hladinu cholesterolu nebo triglyceridů.
- jestliže trpíte onemocněním nazývaným lupus erythematosus (nazývaným také “lupus” nebo “SLE”).
- jestliže máte alergii nebo astma.
- jestliže jste léčen/a některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - “inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.
 - nebo
 - “blokátorem receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- jestliže jste ve věku 65 let nebo starší (viz níže oddíl Starší pacienti (ve věku 65 let a více)).
- jestliže máte příznaky nebo projevy jako jsou abnormální žízeň, sucho v ústech, celková slabost, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, slabost, nízký krevní tlak, snížený výdej moči, máte pocit na zvracení nebo zvracíte, máte abnormálně rychlý tlukot srdce, což může být způsobeno nadměrným účinkem hydrochlorothiazidu (je obsažen v přípravku Rasitrio).
- jestliže míváte po vystavení slunci kožní reakce, jako je například vyrážka.
- jestliže se objeví zhoršené vidění či bolest očí. To by mohly být příznaky zvýšení tlaku v oku, ke kterému může dojít po několika hodinách až týdnech užívání přípravku Rasitrio. Pokud to není léčeno, může to vést až k trvalému poškození zraku.
- jestliže máte stenózu renální artérie (zúžení cév v jedné nebo obou ledvinách).
- jestliže máte závažné městnavé srdeční selhávání (druh onemocnění srdce, kdy srdce nemůže vhnět dostatečné množství krve do těla).

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Rasitrio se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používán v tomto období (viz bod Těhotenství).

Děti a dospívající

Přípravek Rasitrio se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 18 let věku.

Starší osoby

Měl(a) byste sdělit svému lékaři, že jste Vám 65 let nebo více, protože můžete být mnohem vnímavější k nežádoucím účinkům vztahujícím se k nízkému krevnímu tlaku (viz oddíl 4 Možné nežádoucí účinky). Lékař důkladně zvaží, zda je přípravek Rasitrio pro Vás vhodný. Pokud je Vám 75 let nebo více, může se lékař rozhodnout sledovat váš krevní tlak mnohem častěji.

U většiny pacientů ve věku 65 let a starších nevykazuje dávka aliskirenu 300 mg oproti dávce 150 mg dodatečný prospěch při snižování krevního tlaku.

Další léčivé přípravky a přípravek Rasitrio

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neužívejte přípravek Rasitrio a informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků:

- cyklosporin (léčivý přípravek používaný u transplantací jako prevence odmítnutí transplantovaného orgánu nebo u jiných stavů, např. revmatoidní artritidy nebo atopické dermatitidy).
- itrakonazol (léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňových onemocnění).
- chinidin (léčivý přípravek užívaný k úpravě srdečního rytmu).
- jedna z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku a máte diabetes mellitus nebo poruchu funkce ledvin:
 - “inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.nebo
 - “blokátory receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.

Prosím, informujte svého lékaře, pokud užíváte některé z následujících léčivých přípravků:

- léky či látky zvyšující hladinu draslíku v krvi. To zahrnuje draslíkové doplňky, náhrady soli obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin.
- léky, které mohou snižovat množství draslíku v krvi, jako jsou některá diuretika (léky na odvodnění), kortikoidy, laxativa, karbenoxolon, amfotericin nebo penicilin G.
- léky k léčbě vysokého krevního tlaku zahrnující metyldopu.
- léky pro zvýšení krevního tlaku, jako je adrenalin nebo noradrenalin.
- léky, které mohou vyvolat „torsades de pointes“ (nepravidelný srdeční rytmus), jako jsou antiarytmika (léky používané k léčbě srdečních poruch) a některá antipsychotika.
- ketokonazol, léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňové infekce.
- verapamil, léčivý přípravek užívaný ke snížení krevního tlaku, úpravě srdečního rytmu nebo k léčbě anginy pectoris.
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin, což jsou antibiotika užívaná k léčbě infekcí
- amiodaron, lék užívaný k úpravě srdečního rytmu
- atorvastatin, lék užívaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu.
- furosemid nebo torasemid, léčivé přípravky, které patří do skupiny léků známých jako diuretika neboli močopudné léky, které zvyšují množství vyloučené moči a jsou též používány k léčbě jistých druhů srdečních potíží (srdeční selhání) a edémů (otoků).
- léky, které mohou snižovat množství sodíku v krvi, jako jsou některá antidepresiva, antipsychotika a léky na léčbu epilepsie (karbamazepin).
- rifampicin, lék užívaný k prevenci či léčbě infekcí.
- třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), bylinný lék užívaný ke zlepšení nálady.
- léky užívané k úlevě od bolesti, jako jsou nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID), zahrnující selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitory) (užívané zvláště pacienty nad 65 let).
- díltiazem, lék užívaný k léčbě srdečních potíží.
- ritonavir, lék užívaný k léčbě virových infekcí.
- lithium (léčivý přípravek užívaný k léčbě některých typů deprese).
- některá projímadla.
- léky k léčbě dny, jako je allopurinol.
- digoxin nebo další digitalisové glykosidy (léky užívané k léčbě srdečních poruch).
- vitamin D a soli vápníku.
- jedna z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - “inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.nebo
 - “blokátory receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- léky na kontrolu srdeční činnosti.
- léky k léčbě diabetu (perorální látky, jako je metformin nebo inzuliny).
- léky, které mohou zvýšit hladinu cukru v krvi, jako jsou beta blokátory a diazoxid.
- steroidy.
- cytotoxické léky (užívané v léčbě rakoviny), jako je metotrexát nebo cyklofosfamid.

- léky používané k léčbě artritidy.
- léky používané k léčbě jícnových vředů a zánětů (např. karbenoxolon).
- myorelaxancia (léky k relaxaci svalů, které jsou užívány během operací).
- amantadin (k léčbě Parkinsonovy choroby, též užívaný k léčbě a prevenci některých virových onemocnění).
- anticholinergní látky (léky užívané v řadě stavů, jako jsou gastrointestinální křeče, křeče močového měchýře, astma, nevolnost při cestování, svalové křeče, Parkinsonova choroba a jako pomocná léčba při anestezii).
- cholestyramin, colestipol a další pryskyřice (látky užívané především v léčbě vysokých hladin tuků v krvi).
- alkohol, prášky na spaní a anestetika (léky umožňující pacientům podstoupit chirurgické a jiné výkony).
- jodové kontrastní látky (přípravky používané pro zobrazovací metody).

Váš lékař může potřebovat změnit Vaši dávku a/nebo udělat jiná opatření, pokud užíváte některý z následujících léků:

- furosemid nebo torasemid, léčivé přípravky, které patří do skupiny léků známých jako diuretika neboli močopudné léky, které zvyšují množství vyloučené moči a jsou též používány k léčbě jistých druhů srdečních potíží (srdeční selhání) a edémů (otoků).
- některé léčivé přípravky užívané k léčbě infekcí, jako ketokonazol, amfotericin nebo penicillin G.

Přípravek Rasitrio s jídlem a pitím

Tento přípravek užívejte jednou denně s menším množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejnou dobu. Neužívejte tento přípravek společně s grapefruitovou šťávou.

Přípravek Rasitrio obsahuje hydrochlorothiazid. Pokud budete během léčby tímto přípravkem požívat alkohol, můžete mít při vstávání silnější pocit závratě, zvláště pokud se zvedáte ze sedu.

Těhotenství

Neužívejte tento přípravek, pokud jste těhotná nebo kojíte (viz bod Neužívejte Rasitrio). Pokud otěhotníte během užívání tohoto přípravku, přestaňte ho okamžitě užívat a poraďte se se svým lékařem. Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete těhotenství, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař Vám doporučí ukončit užívání přípravku Rasitrio před otěhotněním a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Rasitrio. Podávání přípravku Rasitrio se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván, pokud jste déle než 3 měsíce těhotná, protože může závažně poškodit Vaše dítě, pokud je užíván po třetím měsíci těhotenství.

Kojení

Oznamte svému lékaři, že kojíte nebo začínáte kojit. Léčba přípravkem Rasitrio není doporučena matkám, které kojí. Lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek může vyvolat pocit závratě a ospalosti. Jestliže pocítíte tento příznak, neřídte, neobsluhujte stroje ani nevykonávejte žádné činnosti, které vyžadují soustředění.

3. Jak se přípravek Rasitrio užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře a nepřekračujte doporučené dávkování. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklou dávkou přípravku Rasitrio je jedna tableta denně.

Způsob podání

Tablety polykejte celé a zapíjejte je vodou. Tento přípravek byste měl(a) užívat s menším množstvím jídla a nejlépe každý den ve stejnou dobu. Neužívejte tento přípravek společně s grapefruitovou šťávou.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rasitrio, než jste měl(a)

Pokud jste náhodou užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Rasitrio, poraďte se okamžitě s lékařem. Můžete potřebovat lékařské ošetření.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rasitrio

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku tohoto léčivého přípravku, vezměte si ji, jakmile si na to vzpomenete a další dávku si vezměte v obvyklém čase. Pokud si však na zapomenutou dávku vzpomenete téměř v době, kdy máte užít další dávku, vezměte si jednoduše další dávku v obvyklém čase. **Nezdvojnásobujte** následující dávku (neberte dvě tablety najednou), abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Nepřestávejte s užíváním tohoto léčivého přípravku, i když se budete cítit dobře (pokud Vám to lékař neřekne).

Lidé, kteří mají vysoký krevní tlak, často nepozorují žádné příznaky tohoto onemocnění. Mnoho se jich může cítit docela normálně. Je velmi důležité, abyste užíval(a) tento lék přesně podle pokynů svého lékaře, a tak dosáhl(a) nejlepších výsledků a snížil(a) riziko nežádoucích účinků. Dodržujte návštěvy u svého lékaře přesto, že se budete cítit dobře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Rasitrio jsou:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- závratě
- nízký krevní tlak
- otoky rukou, kotníků a nohou (periferní edém).

Informujte neprodleně lékaře, pokud po zahájení léčby pocítíte cokoliv z následujícího:

Na počátku léčby přípravkem Rasitrio se mohou vyskytnout omdlění a/nebo závratě související s nízkým krevním tlakem. Pacienti ve věku 65 let nebo starší jsou mnohem vnímavější k nežádoucím účinkům vztahujícím se k nízkému krevnímu tlaku. V klinických studiích se nízký krevní tlak vyskytoval mnohem častěji u pacientů užívajících přípravek Rasitrio než u těch, kteří užívali dvojkombinaci aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorothiazid nebo amlodipin/hydrochlorothiazid (viz oddíl 2).

Následující nežádoucí účinky, které mohou být závažné, byly hlášeny v souvislosti s podáváním léčiv obsahujících samotný aliskiren, amlodipin nebo hydrochlorothiazid.

Aliskiren

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné (není známo):

U několika málo pacientů se objevily tyto nežádoucí účinky (*mohou postihnout až 1 z 1000 osob*).

Pokud se vyskytne kterýkoli z uvedených, sdělte to okamžitě svému lékaři:

- Těžká alergická reakce s příznaky jako vyrážka, svědění, otok obličeje nebo rtů nebo jazyka, potíže s dýcháním, závratě.
- Nevolnost, ztráta chuti k jídlu, tmavě zbarvená moč, nebo zežloutnutí kůže a očí (příznaky onemocnění jater).

Možné nežádoucí účinky

Časté (*mohou postihnout až 1 z 10 osob*)

- průjem
- bolest kloubů (artrálie)
- vysoká hladina draslíku v krvi
- závratě.

Méně časté (*mohou postihnout až 1 ze 100 osob*)

- kožní vyrážka (to může být rovněž příznakem alergických reakcí nebo angioedému – viz níže odstavec “Vzácné”)
- potíže s ledvinami, včetně akutního selhání ledvin (silně snížená tvorba moči)
- otok rukou, kloubů nebo nohou (periferní edém)
- závažné kožní reakce (toxická epidermální nekrolýza a/nebo reakce ústní sliznice – zrudnutí, puchýřky na rtech, v oku nebo ústech, odlupování kůže, horečka)
- nízký krevní tlak
- bušení srdce
- kašel
- svědění, svědivá vyrážka (kopřivka)
- zvýšená hladina jaterních enzymů.

Vzácné (*mohou postihnout až 1 z 1000 osob*)

- těžké alergické reakce (anafylaktické reakce)
- angioedém (příznaky, které mohou zahrnovat potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otok obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě)
- zvýšená hladina kreatininu v krvi
- Zrudnutí pokožky (erytém).

Amlodipin

U pacientů užívajících samotný amlodipin bylo hlášeno následující:

Časté (*mohou postihnout až 1 z 10 osob*)

- ospalost
- závrať
- bolest hlavy (zvláště na počátku léčby)
- návaly horka
- bolesti břicha
- nevolnost
- otoky kotníků
- otoky
- únava
- palpitace (bušení srdce).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- nespavost
- změny nálady (včetně úzkosti)
- deprese
- třes
- poruchy chuti
- náhlé dočasné ztráty vědomí
- snížení kožní citlivosti
- brnění či znecitlivění
- poruchy zraku (včetně zdvojeného vidění)
- zvonění v uších
- nízký krevní tlak
- dušnost
- rýma
- zvracení
- pocity nevolnosti po jídle
- změny trávení (včetně průjmu a zácpy)
- sucho v ústech
- vypadávání vlasů
- nachové skvrny na pokožce
- změny barvy pokožky
- nadměrné pocení
- svědění; vyrážka
- výsev vyrážky po celém těle
- bolesti kloubů
- bolesti svalů
- svalové křeče
- bolesti zad
- poruchy močení
- noční močení
- časté močení
- impotence
- zvětšení prsů u mužů
- bolest na hrudi
- slabost
- bolest
- pocity celkové nevolnosti
- zvýšení hmotnosti
- úbytek hmotnosti.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)

- zmatenost.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10000 osob)

- snížený počet bílých krvinek a krevních destiček
- alergická reakce s příznaky jako je vyrážka, svědění, kopřivka, dýchací potíže nebo potíže při polykání, závrať
- vysoká hladina krevního cukru
- zvýšená ztuhlost svalů a nemožnost protažení
- pocity brnění nebo znecitlivění s pocity pálení prstů na rukou a nohou
- srdeční infarkt
- nepravidelný srdeční rytmus
- zánět krevních cév

- kašel
- prudká bolest nadbřišku
- zánět žaludeční sliznice
- krvácení, precitlivělé nebo oteklé dásně
- zánět jater
- porucha funkce jater, která se může vyskytnout spolu se zežloutnutím kůže a očí nebo tmavou močí
- abnormální výsledky vyšetření funkce jater
- angioedém (potíže s dýcháním nebo polykáním, nebo otok obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka)
- kožní reakce se zarudnutím a olupováním kůže, puchýře na rtech, očích či v ústech; suchá kůže, vyrážka, svědicí vyrážka
- kožní vyrážka se šupinatěním nebo olupováním; vyrážka, červená kůže, puchýře na rtech, očích nebo v ústech, olupování kůže, horečka
- otok tváře a hrdla
- zvýšená kožní citlivost na sluneční záření.

Hydrochlorothiazid

U pacientů užívajících samotný hydrochlorthiazid bylo hlášeno následující, níže uvedené četnost nelze z dostupných údajů určit:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízká hladina draslíku v krvi
- zvýšení hladiny tuků v krvi.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- vysoká hladina kyseliny močové v krvi
- nízká hladina hořčíku v krvi
- nízká hladina sodíku v krvi
- závratě, mdloby při postavení se
- snížená chuť k jídlu
- nevolnost a zvracení
- svědivá vyrážka a jiné druhy vyrážky
- neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- nízký počet krevních destiček (někdy spojený s krvácením nebo podlitinami pod kůží)
- vysoká hladina vápníku v krvi
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršení metabolického stavu diabetiků
- pocity smutku (deprese)
- nespavost
- závratě
- bolesti hlavy
- mravenčení nebo necitlivost
- poruchy zraku
- nepravidelnost srdečního rytmu
- nepříjemné pocity v břiše
- zácpa
- průjem
- jaterní poruchy, které se mohou vyskytnout se žlutou kůží a žlutým očním bělmem
- zvýšená citlivost kůže ke slunci
- cukr v moči.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob)

- horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech, častější infekce (chybění či nízký počet bílých krvinek)
- bledá kůže, únava, dušnost, tmavě zbarvená moč (hemolytická anémie)
- vyrážka, svědění, kopřivka, potíže s dechem nebo polykáním, závratě (alergické reakce)
- zmatenost, únava, svalové záškuby a křeče, zrychlené dýchání (hypochlorémická alkalóza)
- dýchací potíže s horečkou, kašel, pískoty, dušnost (dechová tíseň zahrnující pneumonitidu a plicní edém)
- závažná bolest horní části břicha (zánět slinivky)
- vyrážka na obličeji, bolest kloubů, svalové onemocnění, horečka (lupus erythematodes)
- zánět žil s příznaky jako je vyrážka, purpurově-červené skvrny (vaskulitida)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (toxická epidermální nekrolýza).

Není známo (četnost nemůže být z dostupných údajů stanovena)

- slabost
- modřiny a časté infekce (aplastická anémie)
- snížené vidění nebo bolest v očích kvůli zvýšenému tlaku (možné příznaky glaukomu s uzavřeným úhlem)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (erythema multiforme)
- svalové křeče
- výrazně snížený výdej moči (možné příznaky onemocnění ledvin nebo selhání ledvin), slabost (astenie)
- horečka.

Pokud se kterýkoli z uvedených nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, sdělte to svému lékaři. Může být nutné přerušit užívání přípravku Rasitrio.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak přípravek Rasitrio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za "EXP".

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Tablety přípravku Rasitrio uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rasitrio obsahuje

- Jedna potahovaná tableta přípravku Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg obsahuje 300 mg aliskirenu (jako aliskireni fumaras), 10 mg amlodipinu (jako amlodipini besilas) and 12,5 mg hydrochlorothiazidu. Dalšími složkami jsou mikrokrystalická celulóza, krospovidon, povidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastek, červený oxid železitý (E172) a černý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Rasitrio vypadá a co obsahuje toto balení

- Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg potahované tablety jsou světle červené, oválné tablety, s vyraženým "UIU" na jedné a "NVR" na druhé straně.

Přípravek Rasitrio je dostupný v baleních po 14, 28, 56 nebo 98 tabletách v kalendářních blistrech. Přípravek je též dostupný ve vícečetném balení 98 tablet (2 balení po 49) v kalendářních blistrech.

Přípravek Rasitrio je dostupný v baleních po 30 nebo 90 tabletách v normálních blistrech. Přípravek Rasitrio je dostupný v balení 56x1 tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. Přípravek je též dostupný ve vícečetném balení 98x1 tableta (2 balení po 49x1) v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg, potahované tablety
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorothiazid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rasitrio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rasitrio užívat
3. Jak se přípravek Rasitrio užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rasitrio uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rasitrio a k čemu se používá

Co je přípravek Rasitrio

Přípravek Rasitrio obsahuje tři léčivé látky nazývané aliskiren, amlodipin a hydrochlorothiazid. Všechny tyto látky pomáhají upravovat vysoký krevní tlak (hypertenzi).

- Aliskiren je látka, která patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných inhibitory reninu. Ty snižují množství angiotenzinu II, který může organismus produkovat. Angiotenzin II působí zúžení cév, což zvyšuje krevní tlak. Snižení množství angiotenzinu II umožňuje uvolnění cév a tím snížení krevního tlaku.
- Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných blokátory kalciových kanálů, které pomáhají upravovat vysoký krevní tlak. Amlodipin způsobuje rozšíření a uvolnění krevních cév, to snižuje krevní tlak.
- Hydrochlorothiazid patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných thiazidová diuretika. Hydrochlorothiazid zvyšuje objem vylučované moče, čímž také snižuje krevní tlak.

Vysoký krevní tlak zvyšuje zatížení srdce a cév. Pokud toto trvá dlouhou dobu, mohou být poškozeny cévy mozku, srdce a ledvin. To může způsobit mozkovou příhodu, srdeční selhání, infarkt nebo selhání ledvin. Snižování krevního tlaku k normálním hodnotám snižuje riziko vzniku těchto příhod.

K čemu se přípravek Rasitrio používá

Přípravek Rasitrio se používá k léčbě vysokého krevního tlaku u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je již kontrolován aliskirenem, amlodipinem a hydrochlorothiazidem jako samostatné léky podávané ve stejnou dobu. Tito pacienti mohou mít prospěch z užívání jedné tablety obsahující všechny tři léčivé látky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rasitrio užívat

Neužívejte přípravek Rasitrio

- jestliže jste alergický(á) na aliskiren, amlodipin, na deriváty dihydropyridinů (známé jako blokátory vápníkových kanálů), hydrochlorothiazid, deriváty sulfonamidů (léčivé přípravky užívané k léčbě plicních nebo močových infekcí) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že můžete být alergický(á), neužívejte přípravek Rasitrio a požádejte o radu svého lékaře.
- jestliže se u Vás vyskytly následující formy angioedému (obtíže při dýchání nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka):
 - angioedém v souvislosti s užíváním aliskirenu,
 - dědičný angioedém,
 - angioedém bez známé příčiny.
- pokud jste déle než 3 měsíce těhotná. (Také je lepší neužívat přípravek Rasitrio v časném těhotenství - viz bod Těhotenství).
- jestliže trpíte závažným onemocněním jater.
- jestliže trpíte závažným onemocněním ledvin.
- pokud nejste schopni tvořit moč (anurie).
- jestliže je hladina draslíku v krvi příliš nízká navzdory léčbě.
- jestliže je hladina sodíku v krvi příliš nízká.
- jestliže je hladina vápníku v krvi příliš vysoká.
- jestliže máte dnu (krystaly kyseliny močové v kloubech).
- jestliže užíváte některý z následujících léčivých přípravků:
 - cyklosporin (léčivý přípravek používaný u transplantaci jako prevence odmítnutí transplantovaného orgánu nebo u jiných stavů, např. revmatoidní artritidy nebo atopické dermatitidy),
 - itraconazol (léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňových onemocnění),
 - chinidin (léčivý přípravek užívaný k úpravě srdečního rytmu).
- jestliže máte diabetes mellitus nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen/a některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - “inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.nebo
 - “blokátory receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- jestliže máte velmi nízký krevní tlak.
- jestliže jste utrpěl/a šok včetně kardiogenního šoku.
- jestliže máte zúžení aortální srdeční chlopně (aortální stenózu).
- jestliže trpíte srdečním selháním po akutním infarktu myokardu.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, neužívejte přípravek Rasitrio a sdělte to svému lékaři.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Rasitrio se poradte se svým lékařem:

- jestliže trpíte zvracením nebo průjmem nebo pokud užíváte diuretika (léky, které zvyšují množství moči - močopudné léky).
- jestliže se u Vás objevil angioedém (obtíže při dýchání nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka). Pokud se tyto příznaky u vás objeví, přestaňte užívat přípravek Rasitrio a kontaktujte svého lékaře.
- jestliže trpíte srdečními potížemi.
- jestliže máte dietu se sníženým přísunem soli.
- jestliže množství vyloučené moči za 24 hodin a více významně poklesne a/nebo jestliže trpíte závažnou poruchou funkce ledvin (např. pokud potřebujete dialýzu), včetně prodělané transplantace ledvin, nebo zúžením či uzavřením tepen, které zásobují ledviny krví.
- jestliže máte poruchu funkce ledvin, lékař důkladně zváží, zda je přípravek Rasitrio pro Vás vhodný a může se rozhodnout Vás důkladně sledovat.
- jestliže máte problémy s játry (zhoršenou funkci jater).

- jestliže máte diabetes (vysoká hladina cukru v krvi).
- jestliže máte v krvi vysokou hladinu cholesterolu nebo triglyceridů.
- jestliže trpíte onemocněním nazývaným lupus erythematosus (nazývaným také “lupus” nebo “SLE”).
- jestliže máte alergii nebo astma.
- jestliže jste léčen/a některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - “inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.
 - nebo
 - “blokátorem receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- jestliže jste ve věku 65 let nebo starší (viz níže oddíl Starší pacienti (ve věku 65 let a více)).
- jestliže máte příznaky nebo projevy jako jsou abnormální žízeň, sucho v ústech, celková slabost, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, slabost, nízký krevní tlak, snížený výdej moči, máte pocit na zvracení nebo zvracíte, máte abnormálně rychlý tlukot srdce, což může být způsobeno nadměrným účinkem hydrochlorothiazidu (je obsažen v přípravku Rasitrio).
- jestliže míváte po vystavení slunci kožní reakce, jako je například vyrážka.
- jestliže se objeví zhoršené vidění či bolest očí. To by mohly být příznaky zvýšení tlaku v oku, ke kterému může dojít po několika hodinách až týdnech užívání přípravku Rasitrio. Pokud to není léčeno, může to vést až k trvalému poškození zraku.
- jestliže máte stenózu renální artérie (zúžení cév v jedné nebo obou ledvinách).
- jestliže máte závažné městnavé srdeční selhávání (druh onemocnění srdce, kdy srdce nemůže vhnět dostatečné množství krve do těla).

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Rasitrio se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používán v tomto období (viz bod Těhotenství).

Děti a dospívající

Přípravek Rasitrio se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 18 let věku.

Starší osoby

Měl(a) byste sdělit svému lékaři, že jste Vám 65 let nebo více, protože můžete být mnohem vnímavější k nežádoucím účinkům vztahujícím se k nízkému krevnímu tlaku (viz oddíl 4 Možné nežádoucí účinky). Lékař důkladně zvaží, zda je přípravek Rasitrio pro Vás vhodný. Pokud je Vám 75 let nebo více, může se lékař rozhodnout sledovat váš krevní tlak mnohem častěji.

U většiny pacientů ve věku 65 let a starších nevykazuje dávka aliskirenu 300 mg oproti dávce 150 mg dodatečný prospěch při snižování krevního tlaku.

Další léčivé přípravky a přípravek Rasitrio

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neužívejte přípravek Rasitrio a informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků:

- cyklosporin (léčivý přípravek používaný u transplantací jako prevence odmítnutí transplantovaného orgánu nebo u jiných stavů, např. revmatoidní artritidy nebo atopické dermatitidy).
- itraconazol (léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňových onemocnění).
- chinidin (léčivý přípravek užívaný k úpravě srdečního rytmu).
- jedna z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku a máte diabetes mellitus nebo poruchu funkce ledvin:
 - “inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.nebo
 - “blokátory receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.

Prosím, informujte svého lékaře, pokud užíváte některé z následujících léčivých přípravků:

- léky či látky zvyšující hladinu draslíku v krvi. To zahrnuje draslíkové doplňky, náhrady soli obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin.
- léky, které mohou snižovat množství draslíku v krvi, jako jsou některá diuretika (léky na odvodnění), kortikoidy, laxativa, karbenoxolon, amfotericin nebo penicilin G.
- léky k léčbě vysokého krevního tlaku zahrnující metyldopu.
- léky pro zvýšení krevního tlaku, jako je adrenalin nebo noradrenalin.
- léky, které mohou vyvolat „*torsades de pointes*“ (nepravidelný srdeční rytmus), jako jsou antiarytmika (léky používané k léčbě srdečních poruch) a některá antipsychotika.
- ketokonazol, léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňové infekce.
- verapamil, léčivý přípravek užívaný ke snížení krevního tlaku, úpravě srdečního rytmu nebo k léčbě anginy pectoris.
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin, což jsou antibiotika užívaná k léčbě infekcí
- amiodaron, lék užívaný k úpravě srdečního rytmu
- atorvastatin, lék užívaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu.
- furosemid nebo torasemid, léčivé přípravky, které patří do skupiny léků známých jako diuretika neboli močopudné léky, které zvyšují množství vyloučené moči a jsou též používány k léčbě jistých druhů srdečních potíží (srdeční selhání) a edémů (otoků).
- léky, které mohou snižovat množství sodíku v krvi, jako jsou některá antidepresiva, antipsychotika a léky na léčbu epilepsie (karbamazepin).
- rifampicin, lék užívaný k prevenci či léčbě infekcí.
- třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), bylinný lék užívaný ke zlepšení nálady.
- léky užívané k úlevě od bolesti, jako jsou nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID), zahrnující selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitory) (užívané zvláště pacienty nad 65 let).
- díltiazem, lék užívaný k léčbě srdečních potíží.
- ritonavir, lék užívaný k léčbě virových infekcí.
- lithium (léčivý přípravek užívaný k léčbě některých typů deprese).
- některá projímadla.
- léky k léčbě dny, jako je allopurinol.
- digoxin nebo další digitalisové glykosidy (léky užívané k léčbě srdečních poruch).
- vitamin D a soli vápníku.
- jedna z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - “inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.nebo
 - “blokátory receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- léky na kontrolu srdeční činnosti.
- léky k léčbě diabetu (perorální látky, jako je metformin nebo inzuliny).
- léky, které mohou zvýšit hladinu cukru v krvi, jako jsou beta blokátory a diazoxid.
- steroidy.
- cytotoxické léky (užívané v léčbě rakoviny), jako je metotrexát nebo cyklofosfamid.

- léky používané k léčbě artritidy.
- léky používané k léčbě jícnových vředů a zánětů (např. karbenoxolon).
- myorelaxancia (léky k relaxaci svalů, které jsou užívány během operací).
- amantadin (k léčbě Parkinsonovy choroby, též užívaný k léčbě a prevenci některých virových onemocnění).
- anticholinergní látky (léky užívané v řadě stavů, jako jsou gastrointestinální křeče, křeče močového měchýře, astma, nevolnost při cestování, svalové křeče, Parkinsonova choroba a jako pomocná léčba při anestezii).
- cholestyramin, colestipol a další pryskyřice (látky užívané především v léčbě vysokých hladin tuků v krvi).
- alkohol, prášky na spaní a anestetika (léky umožňující pacientům podstoupit chirurgické a jiné výkony).
- jodové kontrastní látky (přípravky používané pro zobrazovací metody).

Váš lékař může potřebovat změnit Vaši dávku a/nebo udělat jiná opatření, pokud užíváte některý z následujících léků:

- furosemid nebo torasemid, léčivé přípravky, které patří do skupiny léků známých jako diuretika neboli močopudné léky, které zvyšují množství vyloučené moči a jsou též používány k léčbě jistých druhů srdečních potíží (srdeční selhání) a edémů (otoků).
- některé léčivé přípravky užívané k léčbě infekcí, jako ketokonazol, amfotericin nebo penicillin G.

Přípravek Rasitrio s jídlem a pitím

Tento přípravek užívejte jednou denně s menším množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejnou dobu. Neužívejte tento přípravek společně s grapefruitovou šťávou.

Přípravek Rasitrio obsahuje hydrochlorothiazid. Pokud budete během léčby tímto přípravkem požívat alkohol, můžete mít při vstávání silnější pocit závratě, zvláště pokud se zvedáte ze sedu.

Těhotenství

Neužívejte tento přípravek, pokud jste těhotná nebo kojíte (viz bod Neužívejte Rasitrio). Pokud otěhotníte během užívání tohoto přípravku, přestaňte ho okamžitě užívat a poraďte se se svým lékařem. Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete těhotenství, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař Vám doporučí ukončit užívání přípravku Rasitrio před otěhotněním a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Rasitrio. Podávání přípravku Rasitrio se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván, pokud jste déle než 3 měsíce těhotná, protože může závažně poškodit Vaše dítě, pokud je užíván po třetím měsíci těhotenství.

Kojení

Oznamte svému lékaři, že kojíte nebo začínáte kojit. Léčba přípravkem Rasitrio není doporučena matkám, které kojí. Lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek může vyvolat pocit závratě a ospalosti. Jestliže pocítíte tento příznak, neřídte, neobsluhujte stroje ani nevykonávejte žádné činnosti, které vyžadují soustředění.

3. Jak se přípravek Rasitrio užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře a nepřekračujte doporučené dávkování. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklou dávkou přípravku Rasitrio je jedna tableta denně.

Způsob podání

Tablety polykejte celé a zapijte je vodou. Tento přípravek byste měl(a) užívat s menším množstvím jídla a nejlépe každý den ve stejnou dobu. Neužívejte tento přípravek společně s grapefruitovou šťávou.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rasitrio, než jste měl(a)

Pokud jste náhodou užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Rasitrio, poraďte se okamžitě s lékařem. Můžete potřebovat lékařské ošetření.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rasitrio

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku tohoto léčivého přípravku, vezměte si ji, jakmile si na to vzpomenete a další dávku si vezměte v obvyklém čase. Pokud si však na zapomenutou dávku vzpomenete téměř v době, kdy máte užít další dávku, vezměte si jednoduše další dávku v obvyklém čase. **Nezdvojnásobujte** následující dávku (neberte dvě tablety najednou), abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Nepřestávejte s užíváním tohoto léčivého přípravku, i když se budete cítit dobře (pokud Vám to lékař neřekne).

Lidé, kteří mají vysoký krevní tlak, často nepozorují žádné příznaky tohoto onemocnění. Mnoho se jich může cítit docela normálně. Je velmi důležité, abyste užíval(a) tento lék přesně podle pokynů svého lékaře, a tak dosáhl(a) nejlepších výsledků a snížil(a) riziko nežádoucích účinků. Dodržujte návštěvy u svého lékaře přesto, že se budete cítit dobře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Rasitrio jsou:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- závratě
- nízký krevní tlak
- otoky rukou, kotníků a nohou (periferní edém).

Informujte neprodleně lékaře, pokud po zahájení léčby pocítíte cokoliv z následujícího:

Na počátku léčby přípravkem Rasitrio se mohou vyskytnout omdlávání a/nebo závratě související s nízkým krevním tlakem. Pacienti ve věku 65 let nebo starší jsou mnohem vnímavější k nežádoucím účinkům vztahujícím se k nízkému krevnímu tlaku. V klinických studiích se nízký krevní tlak vyskytoval mnohem častěji u pacientů užívajících přípravek Rasitrio než u těch, kteří užívali dvojkombinaci aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorothiazid nebo amlodipin/hydrochlorothiazid (viz oddíl 2).

Následující nežádoucí účinky, které mohou být závažné, byly hlášeny v souvislosti s podáváním léčiv obsahujících samotný aliskiren, amlodipin nebo hydrochlorothiazid.

Aliskiren

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné (není známo):

U několika málo pacientů se objevily tyto nežádoucí účinky (*mohou postihnout až 1 z 1000 osob*).

Pokud se vyskytne kterýkoli z uvedených, sdělte to okamžitě svému lékaři:

- Těžká alergická reakce s příznaky jako vyrážka, svědění, otok obličeje nebo rtů nebo jazyka, potíže s dýcháním, závratě.
- Nevolnost, ztráta chuti k jídlu, tmavě zbarvená moč, nebo zežloutnutí kůže a očí (příznaky onemocnění jater).

Možné nežádoucí účinky

Časté (*mohou postihnout až 1 z 10 osob*)

- průjem
- bolest kloubů (artralgie)
- vysoká hladina draslíku v krvi
- závratě.

Méně časté (*mohou postihnout až 1 ze 100 osob*)

- kožní vyrážka (to může být rovněž příznakem alergických reakcí nebo angioedému – viz níže odstavec “Vzácné”)
- potíže s ledvinami, včetně akutního selhání ledvin (silně snížená tvorba moči)
- otok rukou, kloubů nebo nohou (periferní edém)
- závažné kožní reakce (toxická epidermální nekrolýza a/nebo reakce ústní sliznice – zrudnutí, puchýřky na rtech, v oku nebo ústech, odlupování kůže, horečka)
- nízký krevní tlak
- bušení srdce
- kašel
- svědění, svědivá vyrážka (kopřivka)
- zvýšená hladina jaterních enzymů.

Vzácné (*mohou postihnout až 1 z 1000 osob*)

- těžké alergické reakce (anafylaktické reakce)
- angioedém (příznaky, které mohou zahrnovat potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otok obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě)
- zvýšená hladina kreatininu v krvi
- Zrudnutí pokožky (erytém).

Amlodipin

U pacientů užívajících samotný amlodipin bylo hlášeno následující:

Časté (*mohou postihnout až 1 z 10 osob*)

- ospalost
- závrať
- bolest hlavy (zvláště na počátku léčby)
- návaly horka
- bolesti břicha
- nevolnost
- otoky kotníků
- otoky
- únava
- palpitace (bušení srdce).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- nespavost
- změny nálady (včetně úzkosti)
- deprese
- třes
- poruchy chuti
- náhlé dočasné ztráty vědomí
- snížení kožní citlivosti
- brnění či znecitlivění
- poruchy zraku (včetně zdvojeného vidění)
- zvonění v uších
- nízký krevní tlak
- dušnost
- rýma
- zvracení
- pocity nevolnosti po jídle
- změny trávení (včetně průjmu a zácpy)
- sucho v ústech
- vypadávání vlasů
- nachové skvrny na pokožce
- změny barvy pokožky
- nadměrné pocení
- svědění; vyrážka
- výsev vyrážky po celém těle
- bolesti kloubů
- bolesti svalů
- svalové křeče
- bolesti zad
- poruchy močení
- noční močení
- časté močení
- impotence
- zvětšení prsů u mužů
- bolest na hrudi
- slabost
- bolest
- pocity celkové nevolnosti
- zvýšení hmotnosti
- úbytek hmotnosti.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)

- zmatenost.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10000 osob)

- snížený počet bílých krvinek a krevních destiček
- alergická reakce s příznaky jako je vyrážka, svědění, kopřivka, dýchací potíže nebo potíže při polykání, závrať
- vysoká hladina krevního cukru
- zvýšená ztuhlost svalů a nemožnost protažení
- pocity brnění nebo znecitlivění s pocity pálení prstů na ruku a nohu
- srdeční infarkt
- nepravidelný srdeční rytmus
- zánět krevních cév

- kašel
- prudká bolest nadbříšku
- zánět žaludeční sliznice
- krvácení, precitlivělé nebo oteklé dásně
- zánět jater
- porucha funkce jater, která se může vyskytnout spolu se zežloutnutím kůže a očí nebo tmavou močí
- abnormální výsledky vyšetření funkce jater
- angioedém (potíže s dýcháním nebo polykáním, nebo otok obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka)
- kožní reakce se zarudnutím a olupováním kůže, puchýře na rtech, očích či v ústech; suchá kůže, vyrážka, svědící vyrážka
- kožní vyrážka se šupinatěním nebo olupováním; vyrážka, červená kůže, puchýře na rtech, očích nebo v ústech, olupování kůže, horečka
- otok tváře a hrdla
- zvýšená kožní citlivost na sluneční záření.

Hydrochlorothiazid

U pacientů užívajících samotný hydrochlorthiazid bylo hlášeno následující, níže uvedené četnost nelze z dostupných údajů určit:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízká hladina draslíku v krvi
- zvýšení hladiny tuků v krvi.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- vysoká hladina kyseliny močové v krvi
- nízká hladina hořčíku v krvi
- nízká hladina sodíku v krvi
- závratě, mdloby při postavení se
- snížená chuť k jídlu
- nevolnost a zvracení
- svědivá vyrážka a jiné druhy vyrážky
- neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- nízký počet krevních destiček (někdy spojený s krvácením nebo podlitinami pod kůží)
- vysoká hladina vápníku v krvi
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršení metabolického stavu diabetiků
- pocity smutku (deprese)
- nespavost
- závratě
- bolesti hlavy
- mravenčení nebo necitlivost
- poruchy zraku
- nepravidelnost srdečního rytmu
- nepříjemné pocity v břiše
- zácpa
- průjem
- jaterní poruchy, které se mohou vyskytnout se žlutou kůží a žlutým očním bělmem
- zvýšená citlivost kůže ke slunci
- cukr v moči.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob)

- horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech, častější infekce (chybění či nízký počet bílých krvinek)
- bledá kůže, únava, dušnost, tmavě zbarvená moč (hemolytická anémie)
- vyrážka, svědění, kopřivka, potíže s dechem nebo polykáním, závratě (alergické reakce)
- zmatenost, únava, svalové záškuby a křeče, zrychlené dýchání (hypochlorémická alkalóza)
- dýchací potíže s horečkou, kašel, pískoty, dušnost (dechová tíseň zahrnující pneumonitidu a plicní edém)
- závažná bolest horní části břicha (zánět slinivky)
- vyrážka na obličej, bolest kloubů, svalové onemocnění, horečka (lupus erythematodes)
- zánět žil s příznaky jako je vyrážka, purpurově-červené skvrny (vaskulitida)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (toxická epidermální nekrolýza).

Není známo (četnost nemůže být z dostupných údajů stanovena)

- slabost
- modřiny a časté infekce (aplastická anémie)
- snížené vidění nebo bolest v očích kvůli zvýšenému tlaku (možné příznaky glaukomu s uzavřeným úhlem)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (erythema multiforme)
- svalové křeče
- výrazně snížený výdej moči (možné příznaky onemocnění ledvin nebo selhání ledvin), slabost (astenie)
- horečka.

Pokud se kterýkoli z uvedených nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, sdělte to svému lékaři. Může být nutné přerušit užívání přípravku Rasitrio.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak přípravek Rasitrio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za "EXP".

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Tablety přípravku Rasitrio uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rasitrio obsahuje

- Jedna potahovaná tableta přípravku Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg obsahuje 300 mg aliskirenu (jako aliskireni fumaras), 10 mg amlodipinu (jako amlodipini besilas) and 25 mg hydrochlorothiazidu. Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza, krospovidon, povidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastek, černý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) a žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Rasitrio vypadá a co obsahuje toto balení

- Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg potahované tablety jsou hnědé, oválné tablety, s vyraženým "VIV" na jedné a "NVR" na druhé straně.

Přípravek Rasitrio je dostupný v baleních po 14, 28, 56 nebo 98 tabletách v kalendářních blistrech. Přípravek je též dostupný ve vícečetném balení 98 tablet (2 balení po 49) v kalendářních blistrech.

Přípravek Rasitrio je dostupný v baleních po 30 nebo 90 tabletách v normálních blistrech. Přípravek Rasitrio je dostupný v balení 56x1 tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. Přípravek je též dostupný ve vícečetném balení 98x1 tableta (2 balení po 49) v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>