

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat), 5 mg amlodipin (som besylat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Violet-hvid, konveks, oval filmovertrukket tablet med facetslebne kanter præget med "YIY" på den ene side og "NVR" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rasitrio er indiceret til behandling af essentiel hypertension som erstatningsterapi til voksne patienter, hvis blodtryk er tilstrækkeligt behandlet med en kombination af aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid, givet samtidigt på samme dosisniveau som i kombinationen.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Rasitrio er én tablet daglig.

Patienter, der får aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid som separate tabletter, der gives sideløbende på samme tid på dagen, kan skiftes over til en kombinationstablet af Rasitrio, der indeholder de samme komponentdoser.

Den faste dosiskombination må kun anvendes, når en stabil virkning af monokomponenttablette, der gives sideløbende, er etableret efter dosistitrering. Dosis bør individualiseres og skal justeres i henhold til patientens kliniske respons.

Særlige populationer

Ældre patienter på 65 år eller derover

Der er beviser for en øget risiko for bivirkninger relateret til hypotension hos patienter på 65 år eller ældre behandlet med Rasitrio. Der skal derfor udvises særlig forsigtighed, når Rasitrio administreres til patienter på 65 år eller derover.

Til denne patientgruppe er den anbefalede initialdosis af aliskiren 150 mg. Hos størstedelen af de ældre patienter er der ikke set klinisk relevant ekstra blodtryksreduktion ved at øge dosis til 300 mg.

Ældre patienter på 75 år eller derover

Der er meget begrænsede data tilgængelige for brug af Rasitrio til patienter på 75 år eller ældre (se pkt. 5.2). Brugen af Rasitrio til patienter på 75 år eller ældre skal begrænses til de patienter, hvis blodtryksskontrol er fastlagt for den frie kombination af aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid givet samtidigt uden tilhørende sikkerhedsproblemer, specielt hypotension. Der anbefales ekstrem forsigtighed, inklusive hyppigere monitorering af blodtryk (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationsrate (GFR) på henholdsvis 89-60 ml/min/1,73 m² og 59-30 ml/min/1,73 m²) (se pkt 4.4 og 5.2). På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er, Rasitrio kontraindiceret til patienter med anuri og til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Samtidig brug af Rasitrio og angiotensin-II receptorblokkere (ARB) eller angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Rasitrio er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion. Der skal udvises forsigtighed ved behandling med Rasitrio hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion og hos patienter med progressiv leversygdom. Der er ikke fastsat en anbefalet dosis for amlodipin til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Rasitrios sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele med lidt vand. Rasitrio bør tages med et let måltid én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Grapefrugtjuice må ikke tages sammen med Rasitrio (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, over for andre dihydropyridinderivater eller over for andre sulfonamid-afledte stoffer.
- Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.
- Arveligt eller idiopatisk angioødem.
- 2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriæmi, hyperkalcæmi, symptomatisk hyperurikæmi og refraktorisk hypokaliæmi.
- Stærkt nedsat leverfunktion.
- Samtidig brug af aliskiren med ciclosporin eller itraconazol, to yderst potente P-glykoprotein-(P-gp)-hæmmere, eller andre potente P-gp-hæmmere (fx. quinidin), er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
- Anvendelse af aliskiren sammen med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).
- Svær hypotension.
- Shock (inklusive kardiogent shock).
- Obstruktion af venstre ventrikels udløb (fx høj grad af aortastenose).
- Hæmodynamisk ustabil hjertesvigt efter akut myokardie infarkt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

I tilfælde af alvorlig og vedvarende diarré bør Rasisrio seponeres (se pkt. 4.8).

Som med andre antihypertensive lægemidler kan kraftig sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom resultere i et myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Symptomatisk hypotension forekom hyppigere hos patienter med ukompliceret hypertension, der blev behandlet med Rasisrio, end hos patienter, der blev behandlet med kombinationerne aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorthiazid eller amlodipin/hydrochlorthiazid.

Overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid kan forekomme, men ses hyppigst hos patienter med allergi eller astma.

Systemisk lupus erythematosus

Det er rapporteret, at thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forværre eller aktivere systemisk lupus erythematosus.

Amlodipins sikkerhed og effekt ved hypertensiv krise er ikke klarlagt.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er rapporteret hypotension, syncope, apopleksi, hyperkalæmi og ændringer i nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) hos følsomme patienter, specielt ved anvendelse af flere lægemidler, der påvirker dette system (se pkt. 5.1). Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved kombination af aliskiren med en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer eller en angiotensin-II receptorblokker (ARB) frarådes. Blodtryk, nyrefunktion og elektrolytter skal monitoreres tæt, hvis samtidig administration vurderes at være absolut nødvendig.

Anvendelse af aliskiren i kombination med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Geriatriske patienter på 65 år og derover

Der skal udvises særlig forsigtighed, når Rasisrio administreres til patienter på 65 år eller ældre. Symptomatisk hypotension forekom hyppigere hos patienter med ukompliceret hypertension, der blev behandlet med Rasisrio, end hos patienter, der blev behandlet med kombinationerne aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorthiazid eller amlodipin/hydrochlorthiazid. Patienter på 65 år eller derover er mere udsatte overfor hypotensionrelaterede bivirkninger ved behandling med Rasisrio (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.1).

Geriatriske patienter på 75 år og derover

Der er meget begrænset effekt- og sikkerhedsdata tilgængeligt for brug af Rasisrio til patienter på 75 år eller ældre. Der anbefales ekstrem forsigtighed, inklusive hyppigere monitorering af blodtryk (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Hjertesvigt

Calciumantagonister, inklusive amlodipin, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjertesvigt, da de kan øge risikoen for nye kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Der er ingen tilgængelige data med hensyn til mortalitet og morbiditet for Rasisrio til patienter med hjertesvigt (se pkt. 5.1).

Der skal udvises forsigtighed, når aliskiren anvendes til patienter med hjertesvigt, der behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

Risiko for symptomatisk hypotension

Symptomatisk hypotension kan forekomme hos patienter i behandling med Rasitrio i følgende tilfælde:

- Patienter med markant væskemangel eller patienter med natriummangel (fx patienter, der får høje doser diuretika) eller
- Anvendelse af aliskiren sammen med andre stoffer, der virker på RAAS.

Væske- og natriummangel bør korrigeres før administration af Rasitrio, eller behandlingen skal indledes under nøje klinisk overvågning.

Elektrolytforstyrrelse

Behandling med Rasitrio bør kun påbegyndes efter korrektion af hypokaliæmi og eventuel samtidigt forekommende hypomagnesiæmi. Tiaziddiuretika kan forårsage nyt tilfælde af hypokaliæmi eller forværre allerede eksisterende hypokaliæmi. Thiaziddiuretika bør administreres med forsigtighed til patienter med risiko for øget kaliumtab, fx med salttabende nefropati eller prerenal (kardiogen) nedsættelse af nyrefunktionen. Hvis der opstår hypokaliæmi under behandling med hydrochlorthiazid, bør Rasitrio seponeres, indtil stabil kaliumbalance er genoprettet.

Hypokaliæmi kan udvikle sig ved brug af thiaziddiuretika. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, hos patienter, der oplever kraftig diurese, hos patienter, der har mangelfuld oral indtagelse af elektrolytter, og hos patienter, der samtidigt modtager behandling med kortikosteroider eller adrenocorticotropt hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Omvendt er der efter markedsføringen set stigning i serumkalium med aliskiren: denne stigning kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, der virker på RAAS, eller ved samtidig brug af non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktionen inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Anvendelse af aliskiren i kombination med ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.5 og 4.8).

Thiaziddiuretika kan forårsage hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose og forværre allerede eksisterende hyponatriæmi. Der er set tilfælde af hyponatriæmi, som var ledsaget af neurologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati). Behandling med hydrochlorthiazid bør først initieres efter korrektion af allerede eksisterende hyponatriæmi. Hvis svær eller pludselig hyponatriæmi opstår under behandling med Rasitrio, bør behandlingen seponeres, indtil natriumbalancen er normaliseret.

Elektrolytbalancen, især kalium, natrium og magnesium, bør monitoreres regelmæssigt hos alle patienter, der får thiaziddiuretika.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en intermitterende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendt forstyrrelse i calciummetabolismen. Rasitrio er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Rasitrio skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium-niveauet bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Der er intet, der tyder på, at Rasitrio ville reducere eller forhindre diuretikainduceret hyponatriæmi. Chloridmangel er generelt mild og kræver normalt ingen behandling.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Thiaziddiuretika kan forårsage azotæmi hos patienter med kronisk nyresygdom. Når Rasisitrio anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales regelmæssig monitorering af serum-elektrolytter herunder kalium, samt serum-kreatinin og serum-urinsyre. Der foreligger ingen data om hypertensive patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinder og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos mænd og/eller en skønnet glomerulær filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertension. Rasisitrio er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller anuri (se pkt. 4.2 og 4.3). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Som for andre lægemidler, der virker på RAAS, skal der udvises forsigtighed, når Rasisitrio gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion som hypovolæmi (fx pga. blodtab, alvorlig eller vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse, diabetes mellitus eller nyrelidelse. Samtidig brug af aliskiren og ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akut nyresvigt, som var reversibel ved seponering af behandlingen, er efter markedsføring rapporteret hos risikopatienter, som fik aliskiren. Hvis der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Der er ingen erfaringer med brug af Rasisitrio til patienter, som for nylig har gennemgået en nyretransplantation; der skal derfor udvises forsigtighed over for disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Rasisitrio kontraindiceret til hypertensive patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2). Der skal udvises forsigtighed, hvis Rasisitrio administreres til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Halveringstiden af amlodipin er forlænget og AUC større hos patienter med nedsat leverfunktion; der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed, når amlodipin anvendes til patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Metaboliske og endokrine virkninger

Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan ændre glucosetolerancen og forhøje serumkoncentrationen af kolesterol og triglycerider og af urinsyre. Hos diabetespatienter kan dosisjustering af insulin og orale antidiabetika være påkrævet under behandling med Rasisitrio. Samtidig brug af Rasisitrio og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Rasisitrio kontraindiceret ved symptomatisk hyperurikæmi (se pkt. 4.3). Hydrochlorthiazid kan muligvis øge serumurinsyre på grund af nedsat urinsyreclearance og udløse eller forværre hyperurikæmi, ligesom det kan forårsage arthritis urica hos følsomme patienter.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en tilbagevendende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendt forstyrrelse i calciummetabolismen. Rasisitrio er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Rasisitrio skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Nyrearteri stenose

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af Rasitrio til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteri stenose eller brug af Rasitrio til patienter med stenose i en enkelt nyre. Der er dog ligesom for andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteri stenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt, skal behandlingen afbrydes.

Anafylaktiske reaktioner og angioødem

Der er set anafylaktiske reaktioner under behandling med aliskiren efter markedsføring (se pkt. 4.8). Som ved andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, er angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge), blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren.

Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde optrådt efter brug af anden medicin, der kan forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-receptorblokkere) (se pkt. 4.8).

Efter markedsføring er der set angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er (se pkt. 4.8).

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter disponeret for allergi.

Patienter med angioødem i anamnesen kan have en øget risiko for angioødem under behandling med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Der skal derfor udvises forsigtighed, når aliskiren ordineres til patienter med angioødem i anamnesen, og disse patienter skal følges tæt under behandlingen, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis anafylaktiske reaktioner eller angioødem opstår, skal Rasitrio seponeres med det samme, og der skal iværksættes relevant behandling og monitorering, indtil komplet og vedvarende ophævelse af tegn og symptomer er indtrådt. Patienter skal informeres om at kontakte læge, hvis de udvikler tegn på allergiske reaktioner, specielt vejrtrækningsproblemer eller synkebesvær, hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber eller tunge. Hvis tunge, glottis eller svælg er involveret, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at opretholde frie luftveje.

Lysfølsomhed

Der er rapporteret lysfølsomhedsreaktioner ved behandling med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis der opstår lysfølsomhedsreaktioner under behandlingen med Rasitrio, anbefales det at seponere behandlingen. Hvis genoptagelse af behandling med diuretika skønnes nødvendig, anbefales det at beskytte eksponerede områder mod sol og kunstig UVA.

Akut lukketvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, er blevet relateret til en idiosynkratisk reaktion, som kan resultere i akut forbigående myopi og akut lukketvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut nedsat syn og øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet lukketvinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er seponering af hydrochlorthiazid så hurtigt som muligt. Det kan være nødvendigt at overveje prompte medicinsk eller kirurgisk behandling, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut lukketvinklet glaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Information om interaktioner med Rasitrio

En farmakokinetisk analyse af en patientpopulation med hypertension tydede ikke på klinisk relevante ændringer i steady state-eksponeringen (AUC) og C_{\max} for aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid sammenlignet med de tilsvarende behandlinger med to præparater.

Lægemidler, som påvirker serumkalium: Hydrochlorthiazids kaliumudtømmende virkning dæmpes ved aliskirens kaliumbesparende virkning. Denne virkning af hydrochlorthiazid på serumkalium ville imidlertid forventes at blive gjort mere virkningsfuld af andre lægemidler forbundet med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, afføringsmidler, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin (G-penicillin), salicylsyrederivater). Omvendt, kan samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID'er eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin) medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig. Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser: Regelmæssig overvågning af serumkalium anbefales, når Rasitrio administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (fx digitalisglykosider, antiarytmika).

Non-steroide-anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), acetylsalicylsyre og ikke-selektive NSAID: Som for andre stoffer, der påvirker renin-angiotensin-systemet, kan NSAID reducere aliskirens antihypertensive effekt. NSAID kan også svække hydrochlorthiazids diuretiske og antihypertensive effekt.

Hos visse patienter med svækket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan administration af aliskiren og hydrochlorthiazid sammen med NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktion, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Anvendelse af Rasitrio sammen med et NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

Information om interaktioner med aliskiren

Kontraindiceret (se pkt. 4.3)

- *Dobbelt RAAS-blokade*

Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Potente P-glykoprotein (gp)-hæmmere*

Et interaktionsstudie med raske personer, hvor dosis blev administreret en gang, viste, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger C_{\max} af 75 mg aliskiren cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for højere aliskirendoser. Hos raske personer øger itraconazol (100 mg) AUC og C_{\max} af aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 gange og 5,8 gange. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Anbefales ikke (se pkt. 4.2)

- *Grapefrugtjuice*

Indtagelse af grapefrugtjuice sammen med aliskiren resulterede i en reduktion i AUC og C_{\max} for aliskiren. Indtagelse sammen med 150 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 61 %, og indtagelse sammen med 300 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 38 %. Det er sandsynligt, at denne reduktion skyldes hæmning af organisk anion-transport-polyprotein-medieret optagelse af aliskiren, forårsaget af grapefrugtjuice i mave-tarm-kanalen. På grund af risiko for terapivigt bør grapefrugtjuice ikke tages sammen med Rasitrio.

Forsigtighed ved samtidig brug

- Interaktioner med P-gp

I prækliniske studier er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste efflukssystem involveret i aliskirens intestinale absorption og biliære udskillelse. Rifampicin, som er en P-gp-induktor, nedsatte aliskirens biotilgængelighed med omkring 50 % i et klinisk studie. Andre induktorer af P-gp (prikbladet perikum) kan derfor muligvis nedsætte aliskirens biotilgængelighed. Selvom det ikke er blevet undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer optagelsen af et stort udvalg af substrater i væv, og P-gp kan øge væv:plasma-koncentrationsforholdet. Derfor kan P-gp-induktorer muligvis øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for lægemiddelinteraktioner ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af denne transportørs hæmningsgrad.

- Moderate P-gp-hæmmere

Administration af ketoconazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Ændring af aliskirens plasmaniveau ved tilstedeværelse af ketoconazol eller verapamil forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste, anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolerede i kontrollerede kliniske studier. Prækliniske studier tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den biliære udskillelse. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med ketoconazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hæmmere (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- Lægemidler, som påvirker serumkalium

Samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin), kan medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig. Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- Furosemid og torasemid

Samtidig oral administration af aliskiren og furosemid havde ingen effekt på aliskirens farmakokinetik, men reducerede eksponeringen af furosemid med 20-30 % (effekten af aliskiren på furosemid, administreret intramuskulært eller intravenøst, er ikke blevet undersøgt). Efter gentagne furosemiddoser (60 mg/dag) administreret samtidig med aliskiren (300 mg/dag) til patienter med hjertesvigt, var udskillelsen af natrium i urinen og urinvoluminet reduceret med henholdsvis 31 % og 24 % i de første 4 timer sammenlignet med furosemid alene. Gennemsnitsvægten af patienter i samtidig behandling med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var højere end vægten af patienter behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Der blev observeret mindre ændringer i furosemids farmakokinetik og effekt ved aliskiren 150 mg/dag.

De kliniske data indikerede ikke, at der blev anvendt højere doser af torasemid ved samtidig behandling med aliskiren. Den renale udskillelse af torasemid vides at være medieret af organisk anion-transportere (OAT). Aliskiren udskilles minimalt gennem nyrerne, og kun 0,6 % af aliskirendosis genfindes i urinen efter oral administration (se pkt. 5.2). Aliskiren kan dog potentielt reducere plasmakoncentrationen af torasemid ved at interferere med absorptionsprocessen, da aliskiren er vist at være substrat for det organisk anion-transporterende polypeptid 1A2 (OATP1A2) (se interaktion med hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)).

Hos patienter, der behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid, anbefales det derfor at monitorere virkningen af furosemid eller torasemid ved initiering og justering af furosemid-, torasemid- eller aliskirenbehandling for at undgå ændringer i det ekstracellulære væskevolumen og potentielle situationer med volumen-overload (se pkt. 4.4).

- *Warfarin*

Effekten af aliskiren på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

- *Fødeindtagelse*

Måltider (med højt eller lavt fedtindhold) reducerer absorptionen af aliskiren betragteligt (se pkt. 4.2).

Ingen interaktioner

- Stoffer, som er undersøgt i kliniske farmakokinetiske studier med aliskiren inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydrochlortiazid. Der er ikke identificeret nogen interaktioner.
- Administration af aliskiren sammen med enten metformin (↓28 %), amlodipin (↑29 %) eller cimetidin (↑19 %) resulterede i ændring af C_{max} eller AUC for aliskiren på mellem 20 % og 30 %. Ved administration sammen med atorvastatin steg AUC og C_{max} for aliskiren ved *steady state* med 50 %. Samtidig administration af aliskiren havde ingen signifikant indvirkning på atorvastatins, metformins eller amlodipins farmakokinetik. Dosisjustering af aliskiren eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.
- Aliskiren kan nedsætte biotilgængeligheden af digoxin og verapamil i let grad.

- *Interaktioner med CYP*

Aliskiren hæmmer ikke CYP-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke, at aliskiren påvirker den systemiske eksponering af stoffer, som hæmmer, inducerer eller metaboliseres af disse enzymer. Aliskiren metaboliseres minimalt af CYP-enzymet. Derfor forventes ingen interaktioner på grund af hæmning eller induktion af CYP-isoenzymer. CYP3A4-hæmmere påvirker dog ofte også P-gp. Øget aliskiren-eksponering ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere, som også hæmmer P-gp, kan derfor forventes (se også P-glycoprotein interaktioner i pkt. 4.5).

- *P-gp-substrater og svage P-gp-hæmmere*

Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og C_{max} for aliskiren øget med 50 % ved *steady state*. I forsøgsdyr er det blevet vist, at P-gp har stor indflydelse på aliskirens biotilgængelighed. Inducere af P-gp (perikon, rifampicin) kan derfor nedsætte biotilgængeligheden af aliskiren.

- *Hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)*

Prækliniske studier tyder på, at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Der er derfor risiko for interaktion mellem hæmmere af OATP og aliskiren, hvis de administreres samtidigt (se interaktion med grapefrugtjuice).

Information om interaktioner med amlodipin

Andre lægemidlers virkning på amlodipin

Forsigtighed ved samtidig brug

- *CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som fx erythromycin og clarithromycin samt verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakoncentration. Det kliniske udtryk af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.

- *CYP3A4-inducere*

Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af CYP3A4-induktorer på amlodipin. Samtidig administration af CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, perikon) kan medføre lavere plasmakoncentration af amlodipin. Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af amlodipin og CYP3A4-induktorer.

- *Grapefrugtjuice*

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden kan øges hos nogen patienter, hvilket kan resultere i en øget blodtryks-sænkende effekt.

- *Dantrolen (infusion)*

Hos dyr er der set letal ventrikelflimren og kardiovaskulært kollaps i forbindelse med hyperkaliæmi efter indgift af verapamil og dantrolen i.v. Grundet risiko for hyperkaliæmi anbefales det, at samtidig indgift af calciumantagonister, såsom amlodipin, undgås hos patienter mistænkt for eller i behandling for malign hypertermi.

Amlodipins virkning på andre lægemidler

- Amlodipins blodtryks-sænkende virkning øger den blodtryks-sænkende virkning af andre antihypertensive lægemidler.
- Samtidig administration af gentagne doser af 10 mg amlodipin sammen med 80 mg simvastatin resulterede i en 77 % stigning i eksponeringen for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det anbefales at begrænse dosis af simvastatin til 20 mg dagligt til patienter, som er i behandling med amlodipin.

Ingen interaktioner

- I kliniske interaktionsstudier påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciclosporin.

Information om interaktioner med hydrochlorthiazid

Ved samtidig administration kan følgende lægemidler interagere med thiazid-diuretika:

Ikke anbefalet

- *Lithium*

Lithiums nyreclearance nedsættes af thiazider, derfor kan risikoen for lithiumtoksicitet øges med hydrochlorthiazid. Kombinationen af lithium og hydrochlorthiazid anbefales ikke. Hvis denne kombination viser sig at være væsentlig, anbefales nøje monitorering af serumlithiumniveauet under samtidig brug.

Forsigtighed nødvendig ved samtidig brug

- *Alkohol, barbiturater og narkosemidler*

Administration af thiazid-diuretika samtidig med andre midler, som også har en blodtryks-sænkende virkning (fx ved at reducere aktiviteten i det sympatiske centralnervesystem eller ved direkte vasodilatation) kan forstærke ortostatisk hypotension.

- *Amantadin*

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin.

- *Antidiabetika (fx insulin og orale midler)*

Thiazider kan ændre glucosetolerancen. Det kan være nødvendigt at justere dosis af antidiabetika (se pkt. 4.4). Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktatacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt forårsaget af hydrochlorthiazid.

- *Antikolinerge lægemidler og andre lægemidler, som påvirker den gastrointestinale motilitet*

Antikolinerge midler (fx atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazidtypen, tilsyneladende ved at reducere den gastrointestinale motilitet og mavetømnings-hastigheden. Omvendt forventes det, at prokinetiske stoffer som cisaprid kan nedsætte biotilgængeligheden af thiazid-diuretika.

- *Lægemidler, der anvendes til behandling af arthrits urica*
Dosisjustering af urikosuriske lægemidler kan være nødvendig, da hydrochlorthiazid kan øge serumurinsyre. En øget dosis af probenecid- eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.
- *Lægemidler, som kan forårsage torsades de pointes*
På grund af risiko for hypokaliæmi bør hydrochlorthiazid gives med forsigtighed sammen med lægemidler, der kan forårsage torsades de pointes især Klasse Ia- og Klasse III-antiarytmika og visse antipsykotika.
- *Lægemidler der påvirker serumnatrium*
Den hyponatriæmiske virkning af diuretika kan forstærkes ved samtidig administration af lægemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika osv. Forsigtighed skal iagttages ved langtidsbehandling med disse lægemidler.
- *Betablokkere og diazoxid*
Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt.
- *Ionbytterresiner*
Absorptionen af thiaziddiuretika inklusive hydrochlorthiazid nedsættes af colestyramin og colestipol. Dette kan resultere i en sub-terapeutisk effekt af thiaziddiuretika. Forskydning af doseringen af hydrochlorthiazid og anionbytterresin således, at hydrochlorthiazid gives mindst 4 timer før eller 4-6 timer efter indgift af anionbytterresin, kan dog muligvis minimere interaktionen.
- *D-vitamin og calciumsalte*
Administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, sammen med D-vitamin eller calciumsalte kan forstærke stigningen i serumcalcium. Samtidig brug af thiaziddiuretika kan medføre hyperkalcæmi hos patienter, som er prædisponerede for hyperkalcæmi (fx hyperparathyroidisme, maligne sygdomme eller D-vitamin-medierede forhold) ved at øge den tubulære reabsorption af calcium.
- *Ikke-depolariserende muskelrelaksantia*
Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af perifert virkende skeletmuskelrelaksantia såsom curarederivater.
- *Cytotoksiske midler*
Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive virkning.
- *Digoxin og andre digitalisglykosider*
Thiazid-induceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi fremmer start af digitalis-inducerede hjertearytmier (se pkt. 4.4).
- *Methyldopa*
Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som er opstået ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa.
- *Kontraststoffer med iod*
I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparat. Patienterne skal rehydreres før administrationen.

- *Karkontraherende aminer (fx noradrenalin, adrenalin)*

Hydrochlorthiazid kan hæmme virkningen af karkontraherende pressoraminer såsom noradrenalin. Den kliniske betydning heraf er usikker og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontrasektion til mænd og kvinder

Læger, som ordinerer Rasitrio, bør rådgive kvinder i den fertile alder om den potentielle risiko under graviditet. Et skift til en passende hypertensionsbehandling skal ske inden planlagt graviditet, da Rasitrio ikke må anvendes af kvinder, som planlægger at blive gravide.

Graviditet

Der foreligger ikke data om brugen af aliskiren hos gravide kvinder. Aliskiren var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, associeres med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte. Aliskiren bør, som andre lægemidler, der virker direkte på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten og er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amlodipins sikkerhed ved human graviditet er ikke fastslået. Reproduktionsstudier i rotter har ikke vist toksicitet bortset fra udsat fødselstidspunkt og forlænget varighed af fødsel ved doser 50 gange større end den maksimale anbefalede dosis til human brug (se pkt. 5.3). Brug under graviditet anbefales kun, når der ikke er et mere sikkert alternativ, og når sygdommen er en større risiko for moderen og fosteret.

Erfaringerne med hydrochlorthiazid under graviditet, særligt i første trimester, er begrænsede. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid krydser placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brug i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale virkninger såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes ved graviditetsødem, gestational hypertension eller præeklamsi på grund af risiko for nedsat plasmavolumen og placentar hypoperfusion uden gavnlige effekt på tilstanden.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder, undtagen i sjældne situationer, hvor anden behandling ikke kan anvendes.

Rasitrio bør ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten. Rasitrio er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Rasitrio således seponeres omgående.

Amning

Det er ukendt, om aliskiren og/eller amlodipin udskilles i human mælk. Aliskiren udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen.

Brug af Rasitrio frarådes under amning. Hvis Rasitrio anvendes under amning, bør dosis holdes så lav som muligt.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data vedrørende påvirkning af fertiliteten ved brug af Rasitrio.

Der er rapporteret om reversible biokemiske ændringer i spermatozoers hoveder hos visse patienter, som blev behandlet med calciumantagonister. De kliniske data er utilstrækkelige til at afklare amlodipins potentielle virkning på fertiliteten. Et rottestudie viste påvirkning af fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Rotters fertilitet var upåvirket ved doser op til 250 mg/kg/dag aliskiren og 4 mg/kg/dag hydrochlorthiazid (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner, skal man imidlertid være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed under behandlingen med Rasitrio.

Amlodipin kan have indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad. Hvis patienter, der får amlodipin, lider af svimmelhed, sløvhed, hovedpine, træthed eller kvalme kan evnen til at reagere være nedsat.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid-kombination

Rasitrios sikkerhedsprofil vist herunder er baseret på kliniske studier udført med Rasitrio og de kendte sikkerhedsprofiler for de individuelle komponenter, aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid. Der er begrænset sikkerhedsinformation for Rasitrio til patienter på 75 år og ældre.

Den hyppigste bivirkning set med Rasitrio er hypotension og svimmelhed. Bivirkningerne, der tidligere er indberettet for en af de individuelle komponenter i Rasitrio (aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid), og præsenteret i de respektive afsnit for de individuelle komponenter kan forekomme med Rasitrio.

Liste over bivirkninger i tabelform:

Bivirkningerne for aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid er opstillet efter frekvens med den hyppigste først ved anvendelse af følgende definition: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Information om Rasitrio

| | |
|--|---------------|
| Nervesystemet | |
| Almindelig: | Svimmelhed |
| Vaskulære sygdomme | |
| Almindelig: | Hypotension |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Almindelig: | Perifert ødem |

Perifert ødem er en kendt, dosisafhængig bivirkning ved amlodipin, og er også indberettet ved behandling med aliskiren efter markedsføring. Forekomsten af perifert ødem med Rasitrio i et kortsigtet, dobbelt aktivt kontrolleret studie var 7,1 %, mens forekomsten var henholdsvis 8,0 %, 4,1 % og 2,0 % med kombinationerne aliskiren/amlodipin, amlodipin/hydrochlorthiazid og aliskiren/hydrochlorthiazid.

Forekomsten af potentielt hypotensionrelaterede bivirkninger i et kortvarigt, aktivt kontrolleret studie var 4,9 % med Rasitrio mod op til 3,7 % med kombinationer af to præparater. Hos patienter ≥ 65 år var forekomsten 10,2 % med Rasitrio mod op til 5,4 % med kombinationer af to præparater.

Yderligere information om de individuelle komponenter

Andre bivirkninger, som tidligere er indberettet for de individuelle komponenter kan også opstå for Rasitrio, selv, hvor de ikke er set i kliniske studier.

Aliskiren

Alvorlige bivirkninger omfatter anafylaktiske reaktioner og angioødem, som efter markedsføring er blevet rapporteret med frekvensen sjældent (mindre end 1 tilfælde ud af 1.000 patienter). Den hyppigste bivirkning er diarré.

Liste over bivirkninger i tabelform:

De kendte bivirkninger ved aliskiren er præsenteret i tabellen herunder ved brug af de samme konventioner, som tidligere er beskrevet for faste kombinationer.

| | |
|--|---|
| Immunsystemet | |
| Sjældent: | Anafylaktisk reaktion, overfølsomhedsreaktioner |
| Hjerte | |
| Almindelig: | Svimmelhed |
| Ikke almindelig: | Palpitationer, perifert ødem |
| Vaskulære sygdomme | |
| Ikke almindelig: | Hypotension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Ikke almindelig: | Hoste |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Almindelig: | Diarré |
| Lever og galdeveje | |
| Ikke kendt: | Leverforstyrrelser*, gulsot, hepatitis, leversvigt** |
| Hud og subkutane væv | |
| Ikke almindelig: | Svære kutane bivirkninger inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), bivirkninger fra mundslimhinden, udslæt, kløe, urticaria |
| Sjældent: | Angioødem, erytem |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Almindelig: | Artralgi |
| Nyrer og urinveje | |
| Ikke almindelig: | Akut nyresvigt, nedsat nyrefunktion |
| Undersøgelser | |
| Almindelig: | Hyperkaliæmi |
| Ikke almindelig: | Forhøjede leverenzzymer |
| Sjældent: | Fald i hæmoglobinværdi, fald i hæmatokritværdi, forhøjet blodkreatinin |

*Isolerede tilfælde af leverforstyrrelser med kliniske symptomer og laboratorie-dokumentation for mere markant leverdysfunktion.

**Inklusive et tilfælde af 'fulminant leversvigt', der er rapporteret post-marketing, og hvor en kausal sammenhæng med aliskiren ikke kan udelukkes.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger:

Overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og angioødem er forekommet under behandling med aliskiren.

I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem og overfølsomhedsreaktioner sjældent under behandling med aliskiren og med tilsvarende hyppighed som placebo eller komparator.

Tilfælde af angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) er også rapporteret efter markedsføring. Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af anden medicin, der er kendt for at forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (ACE-hæmmere eller ARB'er).

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er.

Der er også blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner efter markedsføring (se pkt. 4.4).

Ved tegn tydende på en overfølsomhedsreaktion/angioødem (specielt besvær med vejrtrækning eller synkning, udslæt, kløe, urticaria eller hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber og/eller tunge, svimmelhed) skal patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret artralgi. I nogle tilfælde opstod dette som en del af en overfølsomhedsreaktion.

Efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4).

Undersøgelser: I kontrollerede kliniske studier blev klinisk relevante ændringer i standardlaboratorieparametre i få tilfælde associeret med administration af aliskiren. I kliniske studier af hypertensive patienter havde aliskiren ingen klinisk signifikant virkning på total kolesterol, HDL-kolesterol, fastende triglycerider, fastende glukose eller urinsyre.

Hæmoglobin og hæmatokritværdi: Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også for andre lægemidler, som virker på RAAS, fx ACE-hæmmere og ARB'er.

Serumkalium: Der er set stigning i serumkalium med aliskiren, og den kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, som virker på RAAS, eller af NSAID'er. Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktion inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Kombination af aliskiren og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og tilrådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Pædiatrisk population: Baseret på de begrænsede sikkerhedsdata, der er tilgængelige fra et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 hypertensive børn i alderen 6-17 år, forventes frekvensen, typen og alvorligheden af bivirkninger hos børn at svare til det, der ses hos hypertensive voksne. Som for andre RAAS-hæmmere er hovedpine en almindelig bivirkning hos børn, der behandles med aliskiren.

Amlodipin

| | |
|--------------------------------|---------------------------|
| Blod og lymfesystem | |
| Meget sjælden: | Leukopeni, trombocytopeni |
| Immunsystemet | |
| Meget sjælden: | Allergisk reaktion |
| Metabolisme og ernæring | |
| Meget sjælden: | Hyperglykæmi |

| | |
|--|--|
| Psykiske forstyrrelser | |
| Ikke almindelig: | Søvnløshed, humørsvingninger (inklusive angst), depression |
| Sjælden: | Forvirring |
| Nervesystemet | |
| Almindelig: | Somnolens, hovedpine (især i begyndelsen af behandling) |
| Ikke almindelig: | Tremor, smagsforstyrrelser, synkope, hypoæstesi, paræstesi |
| Meget sjælden: | Hypertoni, perifert neuropati |
| Øjne | |
| Ikke almindelig: | Synsforstyrrelser (inklusive dobbeltsyn) |
| Øre og labyrint | |
| Ikke almindelig: | Tinnitus |
| Hjerte | |
| Almindelig: | Hjertebanken |
| Meget sjælden: | Myokardie infarkt, arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer) |
| Vaskulære sygdomme | |
| Almindelig: | Rødmen |
| Meget sjælden: | Vaskulitis |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Ikke almindelig: | Dyspnø, rhinitis |
| Meget sjælden: | Hoste |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Almindelig: | Mavesmerter, kvalme |
| Ikke almindelig: | Opkastning, dyspepsi, ændrede afføringsvaner (inklusive diarré og forstoppelse), mundtørhed |
| Meget sjælden: | Pankreatitis, gastritis, gingival hyperplasi |
| Lever og galdeveje | |
| Meget sjælden: | Hepatitis, gulsot, forhøjede leverenzymsværdier (mest i forbindelse med kolestase) |
| Hud og subkutane væv | |
| Ikke almindelig: | Alopeci, purpura, misfarvning af huden, hyperhidrose, pruritus, udslæt, eksantem |
| Meget sjælden: | Angiødem, erythema multiforme, urticaria, exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom, Quincks ødem, lysfølsomhed |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Almindelig: | Hævede ankler |
| Ikke almindelig: | Artralgi, myalgi, muskeltkræmper, rygsmerter |
| Nyrer og urinveje | |
| Ikke almindelig: | Vandladningsproblemer, nykturi, øget vandladningsfrekvens |
| Det reproduktive system og mammae | |
| Ikke almindelig: | Impotens, gynækomasti |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Almindelig: | Ødem, træthed |
| Ikke almindelig: | Brystsmerter, asteni, smerte, utilpashed |
| Undersøgelser | |
| Ikke almindelig: | Vægtøgning, vægttab |

Der er set enkelte tilfælde af ekstrapyramidale symptomer.

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid er blevet ordineret i stor udstrækning i mange år, ofte i højere dosis end indholdet i Rasitrio. Følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos patienter behandlet med thiazid-diuretika alene, inklusive hydrochlorthiazid:

| | |
|--|--|
| Blod og lymfesystem | |
| Sjælden: | Trombocytopeni, sommetider med purpura |
| Meget sjælden: | Agranulocytose, knoglemarvsdepression, hæmolytisk anæmi, leukopeni |
| Ikke kendt: | Aplastisk anæmi |
| Immunsystemet | |
| Meget sjælden: | Overfølsomhed |
| Metabolisme og ernæring | |
| Meget almindelig: | Hypokaliæmi |
| Almindelig: | Hyperurikæmi, hypomagnesiæmi, hyponatriæmi |
| Sjælden: | Hyperkalcæmi, hyperglykæmi, forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes |
| Meget sjælden: | Hypokloræmisk alkalose |
| Psyriske forstyrrelser | |
| Sjælden: | Depression, søvnforstyrrelser |
| Nervesystemet | |
| Sjælden: | Svimmelhed, hovedpine, paræstesi |
| Øjne | |
| Sjælden: | Nedsat syn |
| Ikke kendt: | Akut lukketvinklet glaukom |
| Hjerte | |
| Sjælden: | Hjertearytmier |
| Vaskulære sygdomme | |
| Almindelig: | Ortostatisk hypotension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Meget sjælden: | <i>Respiratorisk distress</i> (herunder pneumonitis og lungeødem) |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Almindelig: | Nedsat appetit, let kvalme og opkastning |
| Sjælden: | Abdominalt ubehag, obstipation, diarré |
| Meget sjælden: | Pankreatitis |
| Lever og galdeveje | |
| Sjælden: | Intrahepatisk kolestase, gulsot |
| Hud og subkutane væv | |
| Almindelig: | Urticaria og andre former for udslæt |
| Sjælden: | Lysfølsomhedsreaktioner |
| Meget sjælden: | Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, nekrotiserende vaskulitis og toksisk epidermal nekrolyse |
| Ikke kendt: | Erythema multiforme |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Ikke kendt: | Muskelspasmer |
| Nyrer og urinveje | |
| Ikke kendt: | Renal dysfunktion, akut nyresvigt |
| Det reproduktive system og mammae | |
| Almindelig: | Impotens |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Ikke kendt: | Asteni, pyreksi |
| Undersøgelser | |
| Meget almindelig: | Stigning i kolesterol og triglycerider |
| Sjælden: | Glukosuri |

4.9 Overdosering

Symptomer

De mest sandsynlige manifestationer for Rasitrio vil være hypotension relateret til aliskiren og amlodipins antihypertensive virkning af kombinationen aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid.

For aliskiren vil den mest sandsynlige manifestation af overdosering være hypotension relateret dets antihypertensive virkning.

Tilgængelige data vedrørende amlodipin antyder, at kraftig overdosering kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og muligvis refleks-takykardi. Der er rapporteret markant og sandsynligvis forlænget systemisk hypotension op til og inklusive shock med dødelig udgang med amlodipin.

Overdosering med hydrochlorthiazid er forbundet med elektrolytmangel (hypokaliæmi, hypokloriæmi, hyponatriæmi) og dehydrering, der er forårsaget af overdreven diurese. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan resultere i muskelspasmer og/eller forstærke hjertearytmier forbundet med samtidig brug af digitalisglykosider eller visse anti-arytmiske lægemidler.

Behandling

Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension med Rasitrio, bør der iværksættes støttende behandling.

Klinisk signifikant hypotension pga. overdosering med amlodipin kræver aktiv kardiovaskulær støttebehandling inklusive hyppig monitorering af hjerte- og respirationsfunktionen, hævnning af ekstremiteterne og opmærksomhed på cirkulerende blodvolumen og urinproduktion.

En vasokonstriktor kan være gavnlig til genoprettelse af vaskulær tonus og blodtryk, forudsat at anvendelsen ikke er kontraindiceret. Intravenøs calciumglyconat kan være gavnlig til ophævelse af calciumkanalblokadens.

Maveskyldning kan være af værdi i nogle tilfælde. Indgift af aktivt kul op til 2 timer efter administration af 10 mg amlodipin har vist, at det nedsætter absorptions hastigheden af amlodipin.

Da amlodipin er stærkt proteinbundet, er det ikke sandsynligt at dialyse har gavnlige virkninger.

I et studie udført hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadium (*end stage renal disease*, ESRD) var clearance af aliskiren lav (< 2 % oral clearance). Dialyse er derfor ikke tilstrækkeligt til behandling af aliskiren-overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, renin-hæmmere; ATC-kode: C09XA53

Rasitrio kombinerer tre antihypertensive stoffer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension ved komplementære virkningsmekanismer: Aliskiren tilhører klassen kaldet direkte reninhæmmere, amlodipin tilhører klassen kaldet calciumantagonister og hydrochlorthiazid tilhører klassen kaldet thiaziddiuretika. Når de kombineres, resulterer den samlede virkning af hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystem, calciumkanal medieret vasodilatation og natriumchlorid udskillelse i en blodtryksnedsættelse, som er større end den tilsvarende kombinationsbehandling af to præparater.

Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid-kombination

Hos hypertensive patienter gav Rasitrio én gang dagligt klinisk betydningsfulde reduktioner af både systolisk og diastolisk blodtryk, som opretholdtes i hele dosisintervallet på 24 timer. Den større reduktion af blodtrykket med Rasitrio i forhold til hver af kombinationerne af to præparater blev set ved hver time, herunder også i de tidlige morgentimer, ved hjælp af ambulatant døgmonitorering af blodtrykket.

Rasitrio er blevet undersøgt i et dobbeltblindet, randomiseret, aktivt kontrolleret studie hos 1.181 patienter, hvoraf 773 var klassificeret som moderat hypertensive (msSBP 160-180 mmHg) og 408 som svært hypertensive (msSBP > 180 mmHg) ved baseline. Mange af patienterne var stærkt overvægtige (49 %), og over 14 % af den samlede population havde diabetes. I de første 4 uger af den dobbeltblindede behandling fik patienterne en kombination af aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), eller en kombination af aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) eller amlodipin/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Patienterne blev efter de første 4 uger tvangstitreret til højere doser i de næste 4 ugers dobbeltblindede behandling med aliskiren/amlodipine/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg og amlodipin/HCTZ 10/25 mg.

I dette studie viste Rasitrio ved en dosis på 300/10/25 mg statistisk signifikante blodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) i forhold til baseline på 37,9/20,6 mmHg sammenlignet med 31,4/18,0 mmHg med aliskiren/amlodipin-kombinationen (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg med aliskiren/hydrochlorthiazid (300/25 mg) og 30,8/17,0 mmHg med amlodipin/hydrochlorthiazid (10/25 mg) hos patienter med moderat til svær hypertension. Hos patienter med svær hypertension (SBP \geq 180 mmHg) var blodtryksreduktionen i forhold til baseline med henholdsvis Rasitrio og kombinationerne af to præparater 49,5/22,5 mmHg sammenlignet med 38,1/17,6 mmHg med aliskiren/amlodipin-kombinationen (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg med aliskiren/hydrochlorthiazid (300/25 mg) og 39,9/17,8 mmHg med amlodipin/hydrochlorthiazid (10/25 mg). I en undergruppe på 588 patienter, hvor patienter > 65 år var dårligt repræsenteret og de > 75 år var meget dårligt repræsenteret, viste kombinationen af aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid (300/10/25 mg) en middel systolisk/diastolisk blodtryksreduktion på 39,7/21,1 mmHg i forhold til baseline sammenlignet med 31,3/18,74 mmHg for aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg for aliskiren/hydrochlorthiazid (300/25 mg) og 29,2/16,4 mmHg for amlodipin/hydrochlorthiazid (10/25 mg) (undergruppen består af patienter uden afvigende målinger, defineret som en forskel mellem systoliske blodtryksmålinger (SBT) \geq 10 mmHg ved behandlingsstart (baseline) eller ved endepunkt). Rasitrios virkning blev set så tidligt som én uge efter påbegyndt terapi. Den blodtryksænkende effekt hos patienter med moderat til svær hypertension var uafhængig af alder, køn, race, body mass index og sygdomme forbundet med overvægt (metabolisk syndrom og diabetes).

Rasitrio medførte en signifikant reduktion af plasmareninaktiviteten (PRA) (-34 %) i forhold til baseline, mens kombinationen af amlodipin og hydrochlorthiazid forhøjede PRA (+170 %). Den kliniske betydning af forskellene i effekten på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

I et 28 til 54 ugers åbent studie vedrørende sikkerhed målte virkningen som sekundært endepunkt, og Rasitrio bevirkede ved en dosis på 300/10/25 mg middelblodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) på 37,3/21,8 mmHg gennem 28 til 54 ugers behandling. Rasitrios virkning opretholdtes gennem et års behandling uden evidens for tab af effekt.

I et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret 36 ugers studie hos ældre patienter, hvis blodtryk ikke var kontrolleret med aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg), blev der set en klinisk betydningsfuld yderligere blodtryksreduktion efter 36 uger, som var endepunktet, hos patienter, som fik Rasitrio i en dosis på 300/10/25 mg (fra reduktioner i msSBP/msDBP på 15,0/8,6 mmHg efter 22 uger til reduktioner på 30,8/14,1 mmHg ved endepunktet efter 36 uger).

Rasitrio er blevet administreret til flere end 1.155 patienter i afsluttede kliniske studier, herunder 182 patienter i et år eller længere. Behandling med Rasitrio tolereredes godt ved doser op til 300 mg/10 mg/25 mg med en samlet forekomst af bivirkninger svarende til forekomsten ved behandling med kombinationerne af to præparater, bortset fra symptomatisk hypotension. Forekomsten af potentielt hypotensionrelaterede bivirkninger i et kortsigtet, kontrolleret studie var 4,9 % med Rasitrio mod op til 3,7 % med kombinationerne af to præparater. Hos patienter ≥ 65 år var forekomsten 10,2 % med Rasitrio mod op til 5,4 % med kombinationer af to præparater.

Hyppigheden af bivirkninger viste ingen forbindelse med køn, alder (bortset fra symptomatisk hypotension), body mass index, race eller etnicitet. Bivirkninger har generelt været af mild og forbigående karakter. De tilgængelige sikkerhedsdata for patienter > 75 år eller patienter med større kardiovaskulære komorbiditeter er meget begrænsede. Behandlingsophør på grund af en klinisk bivirkning forekom hos 3,6 % af de patienter, der blev behandlet med Rasitrio, mod 2,4 % med aliskiren/amlodipin, 0,7 % med aliskiren/hydrochlorthiazid og 2,7 % med amlodipin/hydrochlorthiazid.

Aliskiren

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent og selektiv direkte hæmmer af human renin.

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAAS' aktiveringspunkt og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre lægemidler, som hæmmer RAAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister (ARB)) forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive lægemidler. Den kliniske betydning af forskellene i effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Hypertension

Hos hypertensive patienter gav administration af aliskiren en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlige virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300 mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtrykssænkende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksnedsættende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Aliskiren er undersøgt i 1.864 patienter i alderen 65 år eller derover og i 426 patienter i alderen 75 år eller derover.

Undersøgelser af aliskiren monoterapi har vist en blodtryksænkende effekt, som er sammenlignelig med andre klasser af antihypertensive lægemidler, herunder ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister. Sammenlignet med et diuretikum (hydrochlorthiazid – HCTZ) sænkede aliskiren 300 mg det systoliske/diastoliske blodtryk med 17,0/12,3 mmHg sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg efter 12 ugers behandling.

Der er undersøgelser af kombinationsbehandling tilgængelige, hvor aliskiren er kombineret med diuretikummet hydrochlorthiazid, calciumantagonisten amlodipin og betablokeren atenolol. Disse kombinationer var veltolererede. Aliskiren inducerede en additiv blodtrykssænkende virkning ved kombination med hydrochlorthiazid.

Virkningen og sikkerheden af aliskiren-baseret behandling blev sammenlignet med ramipril-baseret behandling i et 9-måneders non-inferioritetsstudie med 901 ældre patienter (≥ 65 år) med essentiel systolisk hypertension. Aliskiren 150 mg eller 300 mg pr. dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg pr. dag blev administreret i 36 uger med mulighed for tillæg af hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uge 12 og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uge 22. Over 12-ugers-perioden sænkede aliskiren-monoterapi systolisk/diastolisk blodtryk med 14,0/5,1 mmHg sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril i overensstemmelse med aliskirens non-inferioritet til ramipril ved de valgte doser. Forskellene i systolisk og diastolisk blodtryk var statistisk signifikante. Tolerabiliteten var sammenlignelig for de to behandlingsarme, men hoste blev oftere rapporteret med ramipril-regimet end med aliskiren-regimet (14,2 % vs. 4,4 %), mens diarré var mere almindelig med aliskiren-regimet end med ramipril-regimet (6,6 % vs. 5,0 %).

I et 8-ugers studie med 754 hypertensive geriatriske patienter på 65 år eller ældre og geriatriske patienter på 75 år eller ældre (30 %) gav aliskiren i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større blodtryksreduktioner (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Der blev ikke påvist yderligere blodtryks-sænkende effekt med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre doser var veltolereret hos både ældre og gamle patienter.

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Udtalt hypotension var usædvanlig (0,1 %) hos patienter med ukompliceret hypertension, som blev behandlet med aliskiren alene. Hypotension var også usædvanlig (< 1 %) under kombinationsbehandling med andre antihypertensive lægemidler. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basissniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 36-ugers studie med 820 patienter med iskæmisk dysfunktion af venstre ventrikel blev der ikke påvist ændringer i remodelering vurderet ved venstresidig systolisk ventrikulær slutvolumen for aliskiren sammenlignet med placebo, givet som tillæg til normalbehandling.

De kombinerede hyppigheder for kardiovaskulær død, hospitalsindlæggelser pga. hjertesvigt, tilbagevendende hjerteanfald, slagtilfælde og genoplivning ved pludselig død var de samme for grupperne givet aliskiren og placebo. Hos patienter, som fik aliskiren var der dog en signifikant højere hyppighed af hyperkaliæmi, hypotension og nyreproblemer sammenlignet med gruppen, der fik placebo.

Aliskirens eventuelle gavnlige virkning på hjerte-kar og/eller nyrer blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret studie hos 8.606 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (vist ved proteinuri og/eller $GFR < 60$ ml/min/1,73m²) med eller uden hjerte-karsygdom. Blodtrykket var velkontrolleret ved *baseline* hos de fleste patienter. Det primære endepunkt var en kombination af hjertekar- og nyrekomplikationer.

I dette studie blev tillæg af 300 mg aliskiren sammenlignet med tillæg af placebo til standardbehandling, som inkluderede enten en angiotensin-konverteringshæmmer eller en angiotensin-receptorblokker. Studiet blev afbrudt før tid, fordi det var usandsynligt, at deltagerne havde gavn af aliskiren. Resultater fra studiet indikerede en hazard ratio for det primære endepunkt på 1,11 til fordel for placebo (95 % konfidensinterval: 1,00-1,23, 2-sidet $p=0,05$). Desuden blev der observeret en øget forekomst af bivirkninger ved aliskiren sammenlignet med placebo (37,9 % vs. 30,2 %). Der var især en øget forekomst af nedsat nyrefunktion (14,0 % vs. 12,1 %), hyperkaliæmi (38,9 % vs. 28,8 %), hypotension-relaterede tilfælde (19,7 % vs. 16,2 %) og bekræftede apopleksi-endepunkter (3,4 % vs. 2,6 %). Forekomsten af apopleksi var højere blandt patienter med nyreinsufficiens.

Virkninger af aliskiren på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet er for nærværende ikke kendt.

Der foreligger i øjeblikket ingen langtidsdata for effekten af aliskiren hos patienter med hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).

Kardiel elektrofysiologi

Ingen effekt på QT-intervallet blev rapporteret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo og aktivt kontrolleret studie ved anvendelse af standard og Holter elektrokardiografi.

Amlodipin

Amlodipin-delen af Rasiurio hæmmer den transmembrane indtrængning af calciumioner i hjertets og karvæggens glatte muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskel, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Data fra dyrestudier tyder på, at amlodipin binder til både dihydropyridin og ikke-dihydropyridin-bindingssteder.

En sammentrækning af hjertemusklens og karvæggens glatte muskulatur er afhængig af ekstracellulære calciumioners vandring ind i disse celler gennem specifikke ionkanaler.

Efter administration af terapeutiske doser til patienter med hypertension giver amlodipin en vasodilation, som resulterer i nedsat blodtryk i liggende og stående stilling. Ved kronisk dosering ledsages det nedsatte blodtryk ikke af en signifikant påvirkning af pulsen eller af plasmakatecholaminer.

Plasmakoncentrationen korrelerer med virkningen hos både yngre og ældre patienter.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske doser af amlodipin i en nedsat renal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Som med andre calciumantagonister har hæmodynamiske undersøgelser af hjertefunktionen i hvile og ved fysisk aktivitet (eller vedvarende aktivitet) hos patienter med normal ventrikelfunktion og i behandling med amlodipin, generelt vist en lille forøgelse i hjerteindekset uden signifikant indflydelse på dp/dt eller venstre ventrikels slutdiastoliske tryk eller volumen. I hæmodynamiske studier har amlodipin ikke været forbundet med negativ inotrop effekt, når det blev givet til mennesker eller levende dyr i det terapeutiske dosisinterval. Det samme gjaldt, når det blev givet til mennesker sammen med betablokkere.

Amlodipin ændrer ikke sinusknudefunktionen eller den atrioventrikulære overledning hos levende dyr eller hos mennesker. I kliniske undersøgelser, hvor amlodipin blev givet i kombination med betablokkere til patienter med enten hypertension eller angina, er der ikke set bivirkninger på de elektrokardiografiske parametre.

Amlodipin har vist gavnlig klinisk effekt til patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararterielidelse.

Anvendelse til patienter med hjerteinsufficiens

Calciumkanalblokkere, inklusive amlodipin, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Anvendelse til patienter med hypertension

Et dobbeltblindet morbiditet-mortalitets studie kaldet "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) blev gennemført for at sammenligne nye behandlinger: Amlodipin 2,5-10 mg/dag (calcium-antagonist) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hæmmer) som førstevalgsbehandling i tillæg til thiaziddiuretikummet chlorthalidon 12,5-25 mg/dag ved mild til moderat hypertension.

Der blev randomiseret i alt 33.357 hypertensive patienter på 55 år eller ældre, der blev fulgt i gennemsnitligt 4,9 år. Patienterne havde mindst én ekstra risikofaktor for koronar hjertelidelse, inklusive: tidligere myokardie infarkt eller slagtilfælde (> 6 måneder før inkludering) eller dokumenteret anden aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (tilsammen 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), høj-densitet-lipoprotein – kolesterol < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), venstresidig ventrikulær hypertrofi diagnosticeret ved elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), aktiv rygning (21,9 %).

Det primære endepunkt var en sammensætning af fatal koronarsygdom eller ikke-fatal myokardie infarkt. Der var ingen signifikant forskel mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling på det primære endepunkt: Risikoratio (RR) 0,98 95 % KI (0,90-1,07) p=0,65. Blandt de sekundære endepunkter var incidensen af hjertesvigt (del af et sammensat kombineret kardiovaskulært endepunkt) signifikant højere for amlodipin-gruppen sammenlignet med chlorthalidon-gruppen (10,2 % vs 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25-1,52] p<0,001). Der var dog ingen signifikant forskel på mortalitet af alle årsager mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling, RR 0,96 95 % KI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochlorthiazid

Thiaziddiuretikas virkningspunkt er primært i nyrens tubulus contortus distalis. Det er blevet påvist, at der er en højaffinitetsreceptor i renal cortex som det primære bindingssted for den thiaziddiuretiske virkning og hæmning af NaCl-transport i tubulus contortus distalis. Thiazidens virkningsmåde er gennem hæmning af Na⁺Cl⁻ symporteren ved at konkurrere om Cl⁻ bindingsstedet, hvorved elektrolytreabsorptionsmekanismerne påvirkes: ved direkte at øge natrium- og kloridudskillelse i omtrent lige omfang og indirekte ved, at denne diuretiske virkning reducerer plasmavolumen med efterfølgende stigninger i plasmareninaktivitet, aldosteronudskillelse og urinkaliumtab samt en reduktion i serumkalium.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Rasitrio i alle undergrupper af den pædiatriske population med essentiel hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid-kombination

Efter oral indgivelse af en kombinationstablet med aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid opnåedes maksimale koncentrationer for aliskiren inden for 1-2 timer, for amlodipin inden for 8 timer og for hydrochlorthiazid inden for 2-3 timer. Absorptionshastigheden og -graden for aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid efter indgivelse af en kombinationstablet er stort set den samme som ved individuel indgivelse af disse stoffer.

Resultaterne af et fødevareeffektstudie med anvendelse af et standardmåltid med højt fedtindhold sammen med kombinationstabletten på 300/10/25 mg viste, at maden for aliskirens vedkommende medførte en reduktion af absorptionshastighed og -grad af samme størrelsesorden som ved monoterapi med dette stof. Mad havde ingen effekt på farmakokinetikken af amlodipin eller hydrochlorthiazid i kombinationstabletten.

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption nås de maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Ved *steady state* reducerer måltider med lavt fedtindhold C_{max} med 76 % og AUC_{0-tau} med 67 % hos hypertensive patienter. *Steady state*-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og *steady state*-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Distribution

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres omfattende i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Biotransformation og elimination

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i fæces (78 %). Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisering skyldes enzymet CYP3A4. Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen med aliskiren øgedes mere end proportionelt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en ~2,3 og 2,6 fold stigning i respektivt AUC og C_{max} . Ved steady state kan non-linearitet være mere udtalt. Mekanismen der er årsag til afvigelsen fra linearitet er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportere på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesrute.

Pædiatrisk population

I et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 pædiatriske patienter (i alderen 6-17 år), som fik en daglig dosis aliskiren på 2 mg/kg eller 6 mg/kg, administreret som granulat (3,125 mg/tablet), svarede de farmakokinetiske parametre til dem, der er set hos voksne. De tilgængelige data tyder ikke på, at alder, kropsvægt eller køn har nogen signifikant effekt på den systemiske eksposering af aliskiren (se pkt. 4.2).

Amlodipin

Absorption

Efter oral administration af amlodipin alene i terapeutiske doser opnås maksimal plasmakoncentration af amlodipin efter 6-12 timer. Den absolutte biotilgængelighed er estimeret til at være mellem 64 % og 80 %. Amlodipins biotilgængelighed er upåvirket af fødeindtagelse.

Distribution

Fordelingsvolumen er omkring 1 l/kg. *In vitro*-undersøgelser med amlodipin har vist, at ca. 97,5 % af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation og elimination

Amlodipin bliver i udstrakt grad (ca. 90 %) metaboliseret i leveren til inaktive metabolitter, og 10 % uomdannet amlodipin og 60 % af metabolitterne udskilles i urinen.

Amlodipin udskilles bifasisk fra plasma med en terminal halveringstid på ca. 30 til 50 timer. Steady-state-plasmaniveauerne opnås efter vedvarende administration i 7-8 dage.

Linearitet

Amlodipin udviser linær farmakokinetik i det terapeutiske dosisinterval på 5 mg og 10 mg.

Hydrochlorthiazid

Absorption

Efter en oral dosis absorberes hydrochlorthiazid hurtigt (T_{max} omkring 2 timer).

Fødeindtagelse har kun minimal, hvis overhovedet nogen klinisk betydning for absorptionen af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids absolutte biotilgængelighed er 70 % efter oral administration.

Distribution

Det tilsyneladende distributionsvolumen er 4-8 l/kg. Cirkulerende hydrochlorthiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsagelig serumalbumin. Hydrochlorthiazid akkumuleres også i erythrocytter ca. 3 gange mere end niveauet i plasma.

Biotransformation og elimination

Hydrochlorthiazid udskilles hovedsageligt uomdannet. Hydrochlorthiazid elimineres fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid på 6 til 15 timer i den terminale eliminationsfase. Der er ingen ændring i hydrochlorthiazids kinetik efter gentagen dosering, og akkumulation er minimal ved dosering en gang daglig. Mere end 95 % af den absorberede dosis udskilles uændret i urinen. Renal clearance består af passiv filtration og aktiv sekretion i de renale tubuli.

Linearitet

Stigningen i middel-AUC er lineær og dosisproportional i det terapeutiske område.

Særlige populationer

Rasitrio tages en gang dagligt og er et effektivt antihypertensivt middel til behandling af voksne patienter uanset køn, alder, body mass indeks og etnicitet.

Nedsat nyrefunktion

På grund af hydrochlorthiazidkomponenten er Rasitrio kontraindiceret hos patienter med anuri eller stærkt nedsat nyrefunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3). Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 4.2).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Den relative AUC og C_{\max} for aliskiren hos personer med nedsat nyrefunktion lå på mellem 0,8 og 2 gange niveauet hos raske personer efter administration af en enkelt dosis og ved steady state. Disse observerede ændringer korrelerede imidlertid ikke med graden af nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere initialdosen af aliskiren hos patienter med mildt til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Samtidig brug af aliskiren og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg aliskiren viste minimale ændringer i aliskirens farmakokinetik (ændring i C_{\max} på mindre end 1,2 gange; AUC forøget op til 1,6 gange) sammenlignet med tilsvarende raske personer. Tidspunktet for hæmodialyse ændrede ikke signifikant aliskirens farmakokinetik hos ESRD-patienter. Derfor er dosisjustering ikke påkrævet, hvis administration af aliskiren til ESRD-patienter i hæmodialyse skønnes nødvendig. Anvendelse af aliskiren til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion frarådes dog (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion har ikke en signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik.

Som forventet af en forbindelse, der udskilles næsten udelukkende via nyrerne, har nyrefunktionen imidlertid en markant virkning på hydrochlorthiazids kinetik. Ved nedsat nyrefunktion er den gennemsnitlige peak-plasmakonzentration og AUC-værdi for hydrochlorthiazid øget, og udskillelsen i urinen er nedsat. Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er en 3 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion er en 8 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret.

Nedsat leverfunktion

Rasitrio kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til svær leversygdom. Derfor er justering af initialdosen af aliskiren ikke nødvendig hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion.

Der er meget få tilgængelige kliniske data vedrørende amlodipin-administration til patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket medfører et øget AUC på ca. 40-60 %. Der skal derfor udvises forsigtighed over for patienter med nedsat leverfunktion.

Geriatriske patienter

Der foreligger ingen data om systemisk eksponering efter administration af Rasitrio til geriatriske patienter. Når aliskiren gives alene, er AUC for aliskiren hos geriatriske patienter (> 65 år) 50 % højere end hos unge patienter. Tiden til maksimal plasmakoncentration af amlodipin er den samme for ældre og yngre patienter. Der er en tendens til, at amlodipin-clearance aftager, hvilket medfører stigninger i AUC og forlængelse af elimineringshalveringstiden hos geriatriske patienter. Derfor anbefales særlig forsigtighed, når Rasitrio gives til patienter på 65 år og derover og ekstrem forsigtighed overfor patienter på 75 år eller ældre (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Begrænsede data tyder på, at hydrochlorthiazids systemiske clearance er nedsat hos både raske og hypertensive ældre patienter sammenlignet med unge, raske frivillige. Der foreligger ingen specifikke data for effekten af hydrochlorthiazid hos ældre patienter.

Pædiatriske population (under 18 år)

Rasitrios farmakokinetik er ikke undersøgt. Et farmakokinetisk populationsstudie er blevet udført med 74 hypertensive børn i alderen 1 til 17 år (med 34 patienter i alderen 6 til 12 år og 28 patienter i alderen 13 til 17 år), der fik amlodipin mellem 1,25 og 20 mg enten en eller to gange daglig. Hos børn i alderen 6 til 12 år og hos teenagere i alderen 13-17 år var den typiske oral clearance (CL/F) henholdsvis 22,5 og 27,4 l/time hos drenge og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time hos piger. Der er observeret stor inter-individuel variabilitet i eksponering. Der er begrænsede data fra børn under 6 år.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Aliskiren/hydrochlorthiazid og aliskiren/amlodipin

Der er ikke foretaget toksikologiske dyrestudier med Rasitrio alene; kun med de enkelte komponenter.

Toksicitetsprofilerne for aliskiren/hydrochlorthiazid-kombinationen og aliskiren/amlodipin-kombinationen er veldokumenterede i prækliniske undersøgelser. Begge kombinationer tolereredes generelt godt af rotter. Resultaterne af 2- og 13-ugers orale toksicitetsstudier stemte overens med resultaterne for de enkelte komponenter.

Aliskiren

Det karcinogene potentiale blev vurderet i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie af transgene mus. Der blev ikke påvist noget karcinogent potentiale. Der er registreret et tilfælde af adenom i kolon og et tilfælde af adenocarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant. Selvom aliskiren har et kendt irritationspotentiale blev de opnåede sikkerhedsmargener i et studie på raske frivillige forsøgspersoner hos mennesker ved en dosis på 300 mg anset for at være passende ved 9-11 gange baseret på fækale koncentrationer eller 6 gange baseret på koncentrationerne i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karcinogenitetsstudiet hos rotter.

Aliskiren havde ikke noget mutagen potentiale i *in vitro*- og *in vivo*-mutagenicitetsstudierne. Analyserne omfattede *in vitro*-analyser af bakterie- og pattedyrsceller og *in vivo*-vurderinger hos rotter.

Studier af aliskirens reproduktive toksicitet viste ingen tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet ved doser på op til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Fertiliteten og den præ- og postnatale udvikling blev ikke påvirket hos rotter ved doser på op til 250 mg/kg/dag. Doserne hos rotter og kaniner gav en systemisk eksponering, der var henholdsvis 1-4 og 5 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (300 mg).

Sikkerhedsfarmakologistudier afslørede ingen bivirkninger på funktionen af centralnervesystemet og respiratorisk eller kardiovaskulær funktion. Hændelser under gentagen-dosis toksicitetsstudier i dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation eller de forventede farmakologiske effekter af aliskiren.

Amlodipin

Både kliniske og ikke-kliniske sikkerhedsdata for amlodipin er veletableret.

Reproduktionstoksikologi

Reproduktionsstudier med rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødsel og nedsat overlevelse af afkommet ved doser ca. 50 gange højere end de maksimalt anbefalede doser til mennesker baseret på mg/kg.

Nedsat fertilitet

Der sås ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) ved doser op til 10 mg/kg/dag (8 gange* den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 10 mg baseret på mg/m²). I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage med en dosis sammenlignelig med doser til mennesker baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma, nedsat spermdensitet samt nedsat antal modne spermatiser og Sertoliceller.

Karcinogenicitet, mutagenicitet

I studier med rotter og mus, der fik amlodipin i foderet i to år ved koncentrationer beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg, sås ingen tegn på karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus lig med og for rotter 2 gange* den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg baseret på mg/m²) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter.

Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger på hverken gen- eller kromosomniveau.

*Baseret på en patient på 60 kg

Hydrochlorthiazid

Prækliniske evalueringer, der støtter administrationen af hydrochlorthiazid til mennesker, omfattede *in vitro*- genotoksicitetsanalyser og reproduktionstoksicitets- og carcinogenicitetsstudier af gnavere. Omfattende kliniske data er tilgængelige for hydrochlorthiazid, og disse er afspejlet i de relevante afsnit.

Hydrochlorthiazid havde ingen uønskede virkninger på fertiliteten hos mus og rotter af begge køn i studier, hvor disse arter via deres kost blev eksponeret for doser på op til henholdsvis 100 og 4 mg/kg/dag forud for parring og gennem hele drægtighedsperioden. Disse doser hydrochlorthiazid til mus og rotter repræsenterer henholdsvis 19 og 1,5 gange den maksimale dosis, der anbefales til mennesker baseret på mg/m². (Beregningerne forudsætter en oral dosis på 25 mg/dag og en patient på 60 kg).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talcum
Rød jernoxid (E 172)
Sort jernoxid (E 172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu-kalenderblister:
2 år

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) - Alu-blister:
2 år

PA/Alu/PVC - Alu kalenderblister:
18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt og lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu-kalenderblister:
Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 56, 98 tabletter.

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) - Alu-blister:
Enkeltpakninger indeholdende 30, 90 tabletter.
Enkelt-dosispakning (perforeret enkelt-dosisblister) indeholdende 56x1 tabletter.
Enkelt-doserede multipakninger (perforeret enkelt-dosisblister) indeholdende 98x1 tabletter
(2 pakninger af 49x1).

PA/Alu/PVC - Alu kalenderblister:
Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 56 tabletter.
Multipakninger indeholdende 98 tabletter (2 pakninger af 49)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/730/001-012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. november 2011

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 5 mg amlodipin (som besylat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lys pink, konveks, oval filmovertrukket tablet med facetslebne kanter præget med "LIL" på den ene side og "NVR" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rasitrio er indiceret til behandling af essentiel hypertension som erstatningsterapi til voksne patienter, hvis blodtryk er tilstrækkeligt behandlet med en kombination af aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid, givet samtidigt på samme dosisniveau som i kombinationen.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Rasitrio er én tablet daglig.

Patienter, der får aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid som separate tabletter, der gives sideløbende på samme tid på dagen, kan skiftes over til en kombinationstablet af Rasitrio, der indeholder de samme komponentdoser.

Den faste dosiskombination må kun anvendes, når en stabil virkning af monokomponenttablettene, der gives sideløbende, er etableret efter dosistitrering. Dosis bør individualiseres og skal justeres i henhold til patientens kliniske respons.

Særlige populationer

Ældre patienter på 65 år eller derover

Der er beviser for en øget risiko for bivirkninger relateret til hypotension hos patienter på 65 år eller ældre behandlet med Rasitrio. Der skal derfor udvises særlig forsigtighed, når Rasitrio administreres til patienter på 65 år eller derover.

Til denne patientgruppe er den anbefalede initialdosis af aliskiren 150 mg. Hos størstedelen af de ældre patienter er der ikke set klinisk relevant ekstra blodtryksreduktion ved at øge dosis til 300 mg.

Ældre patienter på 75 år eller derover

Der er meget begrænsede data tilgængelige for brug af Rasitrio til patienter på 75 år eller ældre (se pkt. 5.2). Brugen af Rasitrio til patienter på 75 år eller ældre skal begrænses til de patienter, hvis blodtryksskontrol er fastlagt for den frie kombination af aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid givet samtidigt uden tilhørende sikkerhedsproblemer, specielt hypotension. Der anbefales ekstrem forsigtighed, inklusive hyppigere monitorering af blodtryk (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationsrate (GFR) på henholdsvis 89-60 ml/min/1,73 m² og 59-30 ml/min/1,73 m²) (se pkt 4.4 og 5.2). På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er, Rasitrio kontraindiceret til patienter med anuri og til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Samtidig brug af Rasitrio og angiotensin-II receptorblokkere (ARB) eller angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Rasitrio er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion. Der skal udvises forsigtighed ved behandling med Rasitrio hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion og hos patienter med progressiv leversygdom. Der er ikke fastsat en anbefalet dosis for amlodipin til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Rasitrios sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele med lidt vand. Rasitrio bør tages med et let måltid én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Grapefrugtjuice må ikke tages sammen med Rasitrio (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, over for andre dihydropyridinderivater eller over for andre sulfonamid-afledte stoffer.
- Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.
- Arveligt eller idiopatisk angioødem.
- 2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriæmi, hyperkalcæmi, symptomatisk hyperurikæmi og refraktorisk hypokaliæmi.
- Stærkt nedsat leverfunktion.
- Samtidig brug af aliskiren med ciclosporin eller itraconazol, to yderst potente P-glykoprotein-(P-gp)-hæmmere, eller andre potente P-gp-hæmmere (fx. quinidin), er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
- Anvendelse af aliskiren sammen med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).
- Svær hypotension.
- Shock (inklusive kardiogen shock).
- Obstruktion af venstre ventrikels udløb (fx høj grad af aortastenose).
- Hæmodynamisk ustabil hjertesvigt efter akut myokardie infarkt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

I tilfælde af alvorlig og vedvarende diarré bør Rasisrio seponeres (se pkt. 4.8).

Som med andre antihypertensive lægemidler kan kraftig sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom resultere i et myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Symptomatisk hypotension forekom hyppigere hos patienter med ukompliceret hypertension, der blev behandlet med Rasisrio, end hos patienter, der blev behandlet med kombinationerne aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorthiazid eller amlodipin/hydrochlorthiazid.

Overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid kan forekomme, men ses hyppigst hos patienter med allergi eller astma.

Systemisk lupus erythematosus

Det er rapporteret, at thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forværre eller aktivere systemisk lupus erythematosus.

Amlodipins sikkerhed og effekt ved hypertensiv krise er ikke klarlagt.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er rapporteret hypotension, syncope, apopleksi, hyperkalæmi og ændringer i nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) hos følsomme patienter, specielt ved anvendelse af flere lægemidler, der påvirker dette system (se pkt. 5.1). Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved kombination af aliskiren med en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer eller en angiotensin-II receptorblokker (ARB) frarådes. Blodtryk, nyrefunktion og elektrolytter skal monitoreres tæt, hvis samtidig administration vurderes at være absolut nødvendig.

Anvendelse af aliskiren i kombination med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Geriatriske patienter på 65 år og derover

Der skal udvises særlig forsigtighed, når Rasisrio administreres til patienter på 65 år eller ældre. Symptomatisk hypotension forekom hyppigere hos patienter med ukompliceret hypertension, der blev behandlet med Rasisrio, end hos patienter, der blev behandlet med kombinationerne aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorthiazid eller amlodipin/hydrochlorthiazid. Patienter på 65 år eller derover er mere udsatte overfor hypotensionrelaterede bivirkninger ved behandling med Rasisrio (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.1).

Geriatriske patienter på 75 år og derover

Der er meget begrænset effekt- og sikkerhedsdata tilgængeligt for brug af Rasisrio til patienter på 75 år eller ældre. Der anbefales ekstrem forsigtighed, inklusive hyppigere monitorering af blodtryk (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Hjertesvigt

Calciumantagonister, inklusive amlodipin, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjertesvigt, da de kan øge risikoen for nye kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Der er ingen tilgængelige data med hensyn til mortalitet og morbiditet for Rasisrio til patienter med hjertesvigt (se pkt. 5.1).

Der skal udvises forsigtighed, når aliskiren anvendes til patienter med hjertesvigt, der behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

Risiko for symptomatisk hypotension

Symptomatisk hypotension kan forekomme hos patienter i behandling med Rasitrio i følgende tilfælde:

- Patienter med markant væskemangel eller patienter med natriummangel (fx patienter, der får høje doser diuretika) eller
- Anvendelse af aliskiren sammen med andre stoffer, der virker på RAAS.

Væske- og natriummangel bør korrigeres før administration af Rasitrio, eller behandlingen skal indledes under nøje klinisk overvågning.

Elektrolytforstyrrelse

Behandling med Rasitrio bør kun påbegyndes efter korrektion af hypokaliæmi og eventuel samtidigt forekommende hypomagnesiæmi. Tiaziddiuretika kan forårsage nyt tilfælde af hypokaliæmi eller forværre allerede eksisterende hypokaliæmi. Thiaziddiuretika bør administreres med forsigtighed til patienter med risiko for øget kaliumtab, fx med salttabende nefropati eller prerenal (kardiogen) nedsættelse af nyrefunktionen. Hvis der opstår hypokaliæmi under behandling med hydrochlorthiazid, bør Rasitrio seponeres, indtil stabil kaliumbalance er genoprettet.

Hypokaliæmi kan udvikle sig ved brug af thiaziddiuretika. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, hos patienter, der oplever kraftig diurese, hos patienter, der har mangelfuld oral indtagelse af elektrolytter, og hos patienter, der samtidigt modtager behandling med kortikosteroider eller adrenocorticotropt hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Omvendt er der efter markedsføringen set stigning i serumkalium med aliskiren: denne stigning kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, der virker på RAAS, eller ved samtidig brug af non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktionen inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Anvendelse af aliskiren i kombination med ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.5 og 4.8).

Thiaziddiuretika kan forårsage hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose og forværre allerede eksisterende hyponatriæmi. Der er set tilfælde af hyponatriæmi, som var ledsaget af neurologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati). Behandling med hydrochlorthiazid bør først initieres efter korrektion af allerede eksisterende hyponatriæmi. Hvis svær eller pludselig hyponatriæmi opstår under behandling med Rasitrio, bør behandlingen seponeres, indtil natriumbalancen er normaliseret.

Elektrolytbalancen, især kalium, natrium og magnesium, bør monitoreres regelmæssigt hos alle patienter, der får thiaziddiuretika.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en intermitterende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendt forstyrrelse i calciummetabolismen. Rasitrio er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Rasitrio skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium-niveauet bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Der er intet, der tyder på, at Rasitrio ville reducere eller forhindre diuretikainduceret hyponatriæmi. Chloridmangel er generelt mild og kræver normalt ingen behandling.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Thiaziddiuretika kan forårsage azotæmi hos patienter med kronisk nyresygdom. Når Rasisitrio anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales regelmæssig monitorering af serum-elektrolytter herunder kalium, samt serum-kreatinin og serum-urinsyre. Der foreligger ingen data om hypertensive patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinder og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos mænd og/eller en skønnet glomerulær filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertension. Rasisitrio er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller anuri (se pkt. 4.2 og 4.3). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Som for andre lægemidler, der virker på RAAS, skal der udvises forsigtighed, når Rasisitrio gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion som hypovolæmi (fx pga. blodtab, alvorlig eller vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse, diabetes mellitus eller nyrelidelse. Samtidig brug af aliskiren og ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akut nyresvigt, som var reversibel ved seponering af behandlingen, er efter markedsføring rapporteret hos risikopatienter, som fik aliskiren. Hvis der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Der er ingen erfaringer med brug af Rasisitrio til patienter, som for nylig har gennemgået en nyretransplantation; der skal derfor udvises forsigtighed over for disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Rasisitrio kontraindiceret til hypertensive patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2). Der skal udvises forsigtighed, hvis Rasisitrio administreres til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Halveringstiden af amlodipin er forlænget og AUC større hos patienter med nedsat leverfunktion; der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed, når amlodipin anvendes til patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Metaboliske og endokrine virkninger

Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan ændre glucosetolerancen og forhøje serumkoncentrationen af kolesterol og triglycerider og af urinsyre. Hos diabetespatienter kan dosisjustering af insulin og orale antidiabetika være påkrævet under behandling med Rasisitrio. Samtidig brug af Rasisitrio og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Rasisitrio kontraindiceret ved symptomatisk hyperurikæmi (se pkt. 4.3). Hydrochlorthiazid kan muligvis øge serumurinsyre på grund af nedsat urinsyreclearance og udløse eller forværre hyperurikæmi, ligesom det kan forårsage arthritis urica hos følsomme patienter.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en tilbagevendende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendt forstyrrelse i calciummetabolismen. Rasisitrio er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Rasisitrio skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Nyrearteri stenose

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af Rasitrio til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteri stenose eller brug af Rasitrio til patienter med stenose i en enkelt nyre. Der er dog ligesom for andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteri stenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt, skal behandlingen afbrydes.

Anafylaktiske reaktioner og angioødem

Der er set anafylaktiske reaktioner under behandling med aliskiren efter markedsføring (se pkt. 4.8). Som ved andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, er angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge), blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren.

Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde optrådt efter brug af anden medicin, der kan forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-receptorblokkere) (se pkt. 4.8).

Efter markedsføring er der set angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er (se pkt. 4.8).

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter disponeret for allergi.

Patienter med angioødem i anamnesen kan have en øget risiko for angioødem under behandling med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Der skal derfor udvises forsigtighed, når aliskiren ordineres til patienter med angioødem i anamnesen, og disse patienter skal følges tæt under behandlingen, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis anafylaktiske reaktioner eller angioødem opstår, skal Rasitrio seponeres med det samme, og der skal iværksættes relevant behandling og monitorering, indtil komplet og vedvarende ophævelse af tegn og symptomer er indtrådt. Patienter skal informeres om at kontakte læge, hvis de udvikler tegn på allergiske reaktioner, specielt vejrtrækningsproblemer eller synkebesvær, hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber eller tunge. Hvis tunge, glottis eller svælg er involveret, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at opretholde frie luftveje.

Lysfølsomhed

Der er rapporteret lysfølsomhedsreaktioner ved behandling med thiazid diuretika (se pkt. 4.8). Hvis der opstår lysfølsomhedsreaktioner under behandlingen med Rasitrio, anbefales det at seponere behandlingen. Hvis genoptagelse af behandling med diuretika skønnes nødvendig, anbefales det at beskytte eksponerede områder mod sol og kunstig UVA.

Akut lukketvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, er blevet relateret til en idiosynkratisk reaktion, som kan resultere i akut forbigående myopi og akut lukketvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut nedsat syn og øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet lukketvinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er seponering af hydrochlorthiazid så hurtigt som muligt. Det kan være nødvendigt at overveje prompte medicinsk eller kirurgisk behandling, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut lukketvinklet glaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Information om interaktioner med Rasitrio

En farmakokinetisk analyse af en patientpopulation med hypertension tydede ikke på klinisk relevante ændringer i steady state-eksponeringen (AUC) og C_{\max} for aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid sammenlignet med de tilsvarende behandlinger med to præparater.

Lægemidler, som påvirker serumkalium: Hydrochlorthiazids kaliumudtømmende virkning dæmpes ved aliskirens kaliumbesparende virkning. Denne virkning af hydrochlorthiazid på serumkalium ville imidlertid forventes at blive gjort mere virkningsfuld af andre lægemidler forbundet med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, afføringsmidler, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin (G-penicillin), salicylsyrederivater). Omvendt, kan samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID'er eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin) medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig. Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser: Regelmæssig overvågning af serumkalium anbefales, når Rasitrio administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (fx digitalisglykosider, antiarytmika).

Non-steroide-anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), acetylsalicylsyre og ikke-selektive NSAID: Som for andre stoffer, der påvirker renin-angiotensin-systemet, kan NSAID reducere aliskirens antihypertensive effekt. NSAID kan også svække hydrochlorthiazids diuretiske og antihypertensive effekt.

Hos visse patienter med svækket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan administration af aliskiren og hydrochlorthiazid sammen med NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktion, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Anvendelse af Rasitrio sammen med et NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

Information om interaktioner med aliskiren

Kontraindiceret (se pkt. 4.3)

- *Dobbelt RAAS-blokade*

Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Potente P-glykoprotein (gp)-hæmmere*

Et interaktionsstudie med raske personer, hvor dosis blev administreret en gang, viste, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger C_{\max} af 75 mg aliskiren cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for højere aliskirendoser. Hos raske personer øger itraconazol (100 mg) AUC og C_{\max} af aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 gange og 5,8 gange. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Anbefales ikke (se pkt. 4.2)

- *Grapefrugtjuice*

Indtagelse af grapefrugtjuice sammen med aliskiren resulterede i en reduktion i AUC og C_{\max} for aliskiren. Indtagelse sammen med 150 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 61 %, og indtagelse sammen med 300 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 38 %. Det er sandsynligt, at denne reduktion skyldes hæmning af organisk anion-transport-poly-peptid-medieret optagelse af aliskiren, forårsaget af grapefrugtjuice i mave-tarm-kanalen. På grund af risiko for terapivigt bør grapefrugtjuice ikke tages sammen med Rasitrio.

Forsigtighed ved samtidig brug

- Interaktioner med P-gp

I prækliniske studier er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste efflukssystem involveret i aliskirens intestinale absorption og biliære udskillelse. Rifampicin, som er en P-gp-induktor, nedsatte aliskirens biotilgængelighed med omkring 50 % i et klinisk studie. Andre induktorer af P-gp (prikbladet perikum) kan derfor muligvis nedsætte aliskirens biotilgængelighed. Selvom det ikke er blevet undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer optagelsen af et stort udvalg af substrater i væv, og P-gp kan øge væv:plasma-koncentrationsforholdet. Derfor kan P-gp-induktorer muligvis øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for lægemiddelinteraktioner ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af denne transportørs hæmningsgrad.

- Moderate P-gp-hæmmere

Administration af ketoconazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Ændring af aliskirens plasmaniveau ved tilstedeværelse af ketoconazol eller verapamil forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste, anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolerede i kontrollerede kliniske studier. Prækliniske studier tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den biliære udskillelse. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med ketoconazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hæmmere (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- Lægemidler, som påvirker serumkalium

Samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin), kan medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig. Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- Furosemid og torasemid

Samtidig oral administration af aliskiren og furosemid havde ingen effekt på aliskirens farmakokinetik, men reducerede eksponeringen af furosemid med 20-30 % (effekten af aliskiren på furosemid, administreret intramuskulært eller intravenøst, er ikke blevet undersøgt). Efter gentagne furosemiddoser (60 mg/dag) administreret samtidig med aliskiren (300 mg/dag) til patienter med hjertesvigt, var udskillelsen af natrium i urinen og urinvolumentet reduceret med henholdsvis 31 % og 24 % i de første 4 timer, sammenlignet med furosemid alene. Gennemsnitsvægten af patienter i samtidig behandling med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var højere end vægten af patienter behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Der blev observeret mindre ændringer i furosemids farmakokinetik og effekt ved aliskiren 150 mg/dag.

De kliniske data indikerede ikke, at der blev anvendt højere doser af torasemid ved samtidig behandling med aliskiren. Den renale udskillelse af torasemid vides at være medieret af organisk anion-transportere (OAT). Aliskiren udskilles minimalt gennem nyrerne, og kun 0,6 % af aliskirendosis genfindes i urinen efter oral administration (se pkt. 5.2). Aliskiren kan dog potentielt reducere plasmakoncentrationen af torasemid ved at interferere med absorptionsprocessen, da aliskiren er vist at være substrat for det organisk anion-transporterende polypeptid 1A2 (OATP1A2) (se interaktion med hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)).

Hos patienter, der behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid, anbefales det derfor at monitorere virkningen af furosemid eller torasemid ved initiering og justering af furosemid-, torasemid- eller aliskirenbehandling for at undgå ændringer i det ekstracellulære væskevolumen og potentielle situationer med volumen-overload (se pkt. 4.4).

- *Warfarin*

Effekten af aliskiren på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

- *Fødeindtagelse*

Måltider (med højt eller lavt fedtindhold) reducerer absorptionen af aliskiren betragteligt (se pkt. 4.2).

Ingen interaktioner

- Stoffer, som er undersøgt i kliniske farmakokinetiske studier med aliskiren inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydrochlortiazid. Der er ikke identificeret nogen interaktioner.
- Administration af aliskiren sammen med enten metformin (↓28 %), amlodipin (↑29 %) eller cimetidin (↑19 %) resulterede i ændring af C_{max} eller AUC for aliskiren på mellem 20 % og 30 %. Ved administration sammen med atorvastatin steg AUC og C_{max} for aliskiren ved *steady state* med 50 %. Samtidig administration af aliskiren havde ingen signifikant indvirkning på atorvastatins, metformins eller amlodipins farmakokinetik. Dosisjustering af aliskiren eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.
- Aliskiren kan nedsætte biotilgængeligheden af digoxin og verapamil i let grad.

- *Interaktioner med CYP*

Aliskiren hæmmer ikke CYP-isozymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke, at aliskiren påvirker den systemiske eksponering af stoffer, som hæmmer, inducerer eller metaboliseres af disse enzymer. Aliskiren metaboliseres minimalt af CYP-enzymet. Derfor forventes ingen interaktioner på grund af hæmning eller induktion af CYP-isozymer. CYP3A4-hæmmere påvirker dog ofte også P-gp. Øget aliskiren-eksponering ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere, som også hæmmer P-gp, kan derfor forventes (se også P-glycoprotein interaktioner i pkt. 4.5).

- *P-gp-substrater og svage P-gp-hæmmere*

Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og C_{max} for aliskiren øget med 50 % ved *steady state*. I forsøgsdyr er det blevet vist, at P-gp har stor indflydelse på aliskirens biotilgængelighed. Inducere af P-gp (perikon, rifampicin) kan derfor nedsætte biotilgængeligheden af aliskiren.

- *Hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)*

Prækliniske studier tyder på, at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Der er derfor risiko for interaktion mellem hæmmere af OATP og aliskiren, hvis de administreres samtidigt (se interaktion med grapefrugtjuice).

Information om interaktioner med amlodipin

Andre lægemidlers virkning på amlodipin

Forsigtighed ved samtidig brug

- *CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som fx erythromycin og clarithromycin samt verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakoncentration. Det kliniske udtryk af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.

- *CYP3A4-inducere*

Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af CYP3A4-induktorer på amlodipin. Samtidig administration af CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, perikon) kan medføre lavere plasmakoncentration af amlodipin. Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af amlodipin og CYP3A4-induktorer.

- *Grapefrugtjuice*

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden kan øges hos nogen patienter, hvilket kan resultere i en øget blodtryks-sænkende effekt.

- *Dantrolen (infusion)*

Hos dyr er der set letal ventrikelflimren og kardiovaskulært kollaps i forbindelse med hyperkaliæmi efter indgift af verapamil og dantrolen i.v. Grundet risiko for hyperkaliæmi anbefales det, at samtidig indgift af calciumantagonister, såsom amlodipin, undgås hos patienter mistænkt for eller i behandling for malign hypertermi.

Amlodipins virkning på andre lægemidler

- Amlodipins blodtryks-sænkende virkning øger den blodtryks-sænkende virkning af andre antihypertensive lægemidler.

- Samtidig administration af gentagne doser af 10 mg amlodipin sammen med 80 mg simvastatin resulterede i en 77 % stigning i eksponeringen for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det anbefales at begrænse dosis af simvastatin til 20 mg dagligt til patienter, som er i behandling med amlodipin.

Ingen interaktioner

- I kliniske interaktionsstudier påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciclosporin.

Information om interaktioner med hydrochlorthiazid

Ved samtidig administration kan følgende lægemidler interagere med thiazid-diuretika:

Ikke anbefalet

- *Lithium*

Lithiums nyreclearance nedsættes af thiazider, derfor kan risikoen for lithiumtoksicitet øges med hydrochlorthiazid. Kombinationen af lithium og hydrochlorthiazid anbefales ikke. Hvis denne kombination viser sig at være væsentlig, anbefales nøje monitorering af serumlithiumniveauet under samtidig brug.

Forsigtighed nødvendig ved samtidig brug

- *Alkohol, barbiturater og narkosemidler*

Administration af thiazid-diuretika samtidig med andre midler, som også har en blodtryks-sænkende virkning (fx ved at reducere aktiviteten i det sympatiske centralnervesystem eller ved direkte vasodilatation) kan forstærke ortostatisk hypotension.

- *Amantadin*

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin.

- *Antidiabetika (fx insulin og orale midler)*

Thiazider kan ændre glucosetolerancen. Det kan være nødvendigt at justere dosis af antidiabetika (se pkt. 4.4). Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktatacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt forårsaget af hydrochlorthiazid.

- *Antikolinerge lægemidler og andre lægemidler, som påvirker den gastrointestinale motilitet*

Antikolinerge midler (fx atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazidtypen, tilsyneladende ved at reducere den gastrointestinale motilitet og mavetømningshastigheden. Omvendt forventes det, at prokinetiske stoffer som cisaprid kan nedsætte biotilgængeligheden af thiazid-diuretika.

- *Lægemidler, der anvendes til behandling af arthriti urica*
Dosisjustering af urikosuriske lægemidler kan være nødvendig, da hydrochlorthiazid kan øge serumurinsyre. En øget dosis af probenecid- eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.
- *Lægemidler, som kan forårsage torsades de pointes*
På grund af risiko for hypokaliæmi bør hydrochlorthiazid gives med forsigtighed sammen med lægemidler, der kan forårsage torsades de pointes især Klasse Ia- og Klasse III-antiarytmika og visse antipsykotika.
- *Lægemidler der påvirker serumnatrium*
Den hyponatriæmiske virkning af diuretika kan forstærkes ved samtidig administration af lægemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika osv. Forsigtighed skal iagttages ved langtidsbehandling med disse lægemidler.
- *Betablokkere og diazoxid*
Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt.
- *Ionbytterresiner*
Absorptionen af thiaziddiuretika inklusive hydrochlorthiazid nedsættes af colestyramin og colestipol. Dette kan resultere i en sub-terapeutisk effekt af thiaziddiuretika. Forskydning af doseringen af hydrochlorthiazid og anionbytterresin således, at hydrochlorthiazid gives mindst 4 timer før eller 4-6 timer efter indgift af anionbytterresin, kan dog muligvis minimere interaktionen.
- *D-vitamin og calciumsalte*
Administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, sammen med D-vitamin eller calciumsalte kan forstærke stigningen i serumcalcium. Samtidig brug af thiaziddiuretika kan medføre hyperkalcæmi hos patienter, som er prædisponerede for hyperkalcæmi (fx hyperparathyroidisme, maligne sygdomme eller D-vitamin-medierede forhold) ved at øge den tubulære reabsorption af calcium.
- *Ikke-depolariserende muskelrelaksantia*
Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af perifert virkende skeletmuskelrelaksantia såsom curarederivater.
- *Cytotoksiske midler*
Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive virkning.
- *Digoxin og andre digitalisglykosider*
Thiazid-induceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi fremmer start af digitalis-inducerede hjertearytmier (se pkt. 4.4).
- *Methyldopa*
Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som er opstået ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa.
- *Kontraststoffer med iod*
I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparat. Patienterne skal rehydreres før administrationen.

- *Karkontraherende aminer (fx noradrenalin, adrenalin)*

Hydrochlorthiazid kan hæmme virkningen af karkontraherende pressoraminer såsom noradrenalin. Den kliniske betydning heraf er usikker og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontrasektion til mænd og kvinder

Læger, som ordinerer Rasitrio, bør rådgive kvinder i den fertile alder om den potentielle risiko under graviditet. Et skift til en passende hypertensionsbehandling skal ske inden planlagt graviditet, da Rasitrio ikke må anvendes af kvinder, som planlægger at blive gravide.

Graviditet

Der foreligger ikke data om brugen af aliskiren hos gravide kvinder. Aliskiren var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, associeres med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte. Aliskiren bør, som andre lægemidler, der virker direkte på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten og er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amlodipins sikkerhed ved human graviditet er ikke fastslået. Reproduktionsstudier i rotter har ikke vist toksicitet bortset fra udsat fødselstidspunkt og forlænget varighed af fødsel ved doser 50 gange større end den maksimale anbefalede dosis til human brug (se pkt. 5.3). Brug under graviditet anbefales kun, når der ikke er et mere sikkert alternativ, og når sygdommen er en større risiko for moderen og fosteret.

Erfaringerne med hydrochlorthiazid under graviditet, særligt i første trimester, er begrænsede. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid krydser placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brug i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale virkninger såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes ved graviditetsødem, gestational hypertension eller præeklamsi på grund af risiko for nedsat plasmavolumen og placentar hypoperfusion uden gavnlige effekt på tilstanden.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder, undtagen i sjældne situationer, hvor anden behandling ikke kan anvendes.

Rasitrio bør ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten. Rasitrio er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Rasitrio således seponeres omgående.

Amning

Det er ukendt, om aliskiren og/eller amlodipin udskilles i human mælk. Aliskiren udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen.

Brug af Rasitrio frarådes under amning. Hvis Rasitrio anvendes under amning, bør dosis holdes så lav som muligt.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data vedrørende påvirkning af fertiliteten ved brug af Rasitrio.

Der er rapporteret om reversible biokemiske ændringer i spermatozoers hoveder hos visse patienter, som blev behandlet med calciumantagonister. De kliniske data er utilstrækkelige til at afklare amlodipins potentielle virkning på fertiliteten. Et rottestudie viste påvirkning af fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Rotters fertilitet var upåvirket ved doser op til 250 mg/kg/dag aliskiren og 4 mg/kg/dag hydrochlorthiazid (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner, skal man imidlertid være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed under behandlingen med Rasitrio.

Amlodipin kan have indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad. Hvis patienter, der får amlodipin, lider af svimmelhed, sløvhed, hovedpine, træthed eller kvalme kan evnen til at reagere være nedsat.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid-kombination

Rasitrios sikkerhedsprofil vist herunder er baseret på kliniske studier udført med Rasitrio og de kendte sikkerhedsprofiler for de individuelle komponenter, aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid. Der er begrænset sikkerhedsinformation for Rasitrio til patienter på 75 år og ældre.

Den hyppigste bivirkning set med Rasitrio er hypotension og svimmelhed. Bivirkningerne, der tidligere er indberettet for en af de individuelle komponenter i Rasitrio (aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid), og præsenteret i de respektive afsnit for de individuelle komponenter kan forekomme med Rasitrio.

Liste over bivirkninger i tabelform:

Bivirkningerne for aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid er opstillet efter frekvens med den hyppigste først ved anvendelse af følgende definition: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Information om Rasitrio

| | |
|--|---------------|
| Nervesystemet | |
| Almindelig: | Svimmelhed |
| Vaskulære sygdomme | |
| Almindelig: | Hypotension |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Almindelig: | Perifert ødem |

Perifert ødem er en kendt, dosisafhængig bivirkning ved amlodipin, og er også indberettet ved behandling med aliskiren efter markedsføring. Forekomsten af perifert ødem med Rasitrio i et kortsigtet, dobbelt aktivt kontrolleret studie var 7,1 %, mens forekomsten var henholdsvis 8,0 %, 4,1 % og 2,0 % med kombinationerne aliskiren/amlodipin, amlodipin/hydrochlorthiazid og aliskiren/hydrochlorthiazid.

Forekomsten af potentielt hypotensionrelaterede bivirkninger i et kortvarigt, aktivt kontrolleret studie var 4,9 % med Rasitrio mod op til 3,7 % med kombinationer af to præparater. Hos patienter ≥ 65 år var forekomsten 10,2 % med Rasitrio mod op til 5,4 % med kombinationer af to præparater.

Yderligere information om de individuelle komponenter

Andre bivirkninger, som tidligere er indberettet for de individuelle komponenter kan også opstå for Rasitrio, selv, hvor de ikke er set i kliniske studier.

Aliskiren

Alvorlige bivirkninger omfatter anafylaktiske reaktioner og angioødem, som efter markedsføring er blevet rapporteret med frekvensen sjælden (mindre end 1 tilfælde ud af 1.000 patienter). Den hyppigste bivirkning er diarré.

Liste over bivirkninger i tabelform:

De kendte bivirkninger ved aliskiren er præsenteret i tabellen herunder ved brug af de samme konventioner, som tidligere er beskrevet for faste kombinationer.

| | |
|--|---|
| Immunsystemet | |
| Sjælden: | Anafylaktisk reaktion, overfølsomhedsreaktioner |
| Hjerte | |
| Almindelig: | Svimmelhed |
| Ikke almindelig: | Palpitationer, perifert ødem |
| Vaskulære sygdomme | |
| Ikke almindelig: | Hypotension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Ikke almindelig: | Hoste |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Almindelig: | Diarré |
| Lever og galdeveje | |
| Ikke kendt: | Leverforstyrrelser*, gulsot, hepatitis, leversvigt** |
| Hud og subkutane væv | |
| Ikke almindelig: | Svære kutane bivirkninger inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), bivirkninger fra mundslimhinden, udslæt, kløe, urticaria |
| Sjælden: | Angioødem, erytem |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Almindelig: | Artralgi |
| Nyrer og urinveje | |
| Ikke almindelig: | Akut nyresvigt, nedsat nyrefunktion |
| Undersøgelser | |
| Almindelig: | Hyperkaliæmi |
| Ikke almindelig: | Forhøjede leverenzzymer |
| Sjælden: | Fald i hæmoglobinværdi, fald i hæmatokritværdi, forhøjet blodkreatinin |

*Isolerede tilfælde af leverforstyrrelser med kliniske symptomer og laboratorie-dokumentation for mere markant leverdysfunktion.

**Inklusive et tilfælde af 'fulminant leversvigt', der er rapporteret post-marketing, og hvor en kausal sammenhæng med aliskiren ikke kan udelukkes.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger:

Overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og angioødem er forekommet under behandling med aliskiren.

I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem og overfølsomhedsreaktioner sjældent under behandling med aliskiren og med tilsvarende hyppighed som placebo eller komparator.

Tilfælde af angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) er også rapporteret efter markedsføring. Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af anden medicin, der er kendt for at forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (ACE-hæmmere eller ARB'er).

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er.

Der er også blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner efter markedsføring (se pkt. 4.4).

Ved tegn tydende på en overfølsomhedsreaktion/angioødem (specielt besvær med vejrtrækning eller synkning, udslæt, kløe, urticaria eller hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber og/eller tunge, svimmelhed) skal patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret artralgi. I nogle tilfælde opstod dette som en del af en overfølsomhedsreaktion.

Efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4).

Undersøgelser: I kontrollerede kliniske studier blev klinisk relevante ændringer i standardlaboratorieparametre i få tilfælde associeret med administration af aliskiren. I kliniske studier af hypertensive patienter havde aliskiren ingen klinisk signifikant virkning på total kolesterol, HDL-kolesterol, fastende triglycerider, fastende glukose eller urinsyre.

Hæmoglobin og hæmatokritværdi: Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også for andre lægemidler, som virker på RAAS, fx ACE-hæmmere og ARB'er.

Serumkalium: Der er set stigning i serumkalium med aliskiren, og den kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, som virker på RAAS, eller af NSAID'er. Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktion inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Kombination af aliskiren og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og tilrådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Pædiatrisk population: Baseret på de begrænsede sikkerhedsdata, der er tilgængelige fra et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 hypertensive børn i alderen 6-17 år, forventes frekvensen, typen og alvorligheden af bivirkninger hos børn at svare til det, der ses hos hypertensive voksne. Som for andre RAAS-hæmmere er hovedpine en almindelig bivirkning hos børn, der behandles med aliskiren.

Amlodipin

| | |
|--------------------------------|---------------------------|
| Blod og lymfesystem | |
| Meget sjælden: | Leukopeni, trombocytopeni |
| Immunsystemet | |
| Meget sjælden: | Allergisk reaktion |
| Metabolisme og ernæring | |
| Meget sjælden: | Hyperglykæmi |

| | |
|--|--|
| Psykiske forstyrrelser | |
| Ikke almindelig: | Søvnløshed, humørsvingninger (inklusive angst), depression |
| Sjælden: | Forvirring |
| Nervesystemet | |
| Almindelig: | Somnolens, hovedpine (især i begyndelsen af behandling) |
| Ikke almindelig: | Tremor, smagsforstyrrelser, synkope, hypoæstesi, paræstesi |
| Meget sjælden: | Hypertoni, perifert neuropati |
| Øjne | |
| Ikke almindelig: | Synsforstyrrelser (inklusive dobbeltsyn) |
| Øre og labyrint | |
| Ikke almindelig: | Tinnitus |
| Hjerte | |
| Almindelig: | Hjertebanken |
| Meget sjælden: | Myokardie infarkt, arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer) |
| Vaskulære sygdomme | |
| Almindelig: | Rødmen |
| Meget sjælden: | Vaskulitis |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Ikke almindelig: | Dyspnø, rhinitis |
| Meget sjælden: | Hoste |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Almindelig: | Mavesmerter, kvalme |
| Ikke almindelig: | Opkastning, dyspepsi, ændrede afføringsvaner (inklusive diarré og forstoppelse), mundtørrhed |
| Meget sjælden: | Pankreatitis, gastritis, gingival hyperplasi |
| Lever og galdeveje | |
| Meget sjælden: | Hepatitis, gulsot, forhøjede leverenzymsværdier (mest i forbindelse med kolestase) |
| Hud og subkutane væv | |
| Ikke almindelig: | Alopeci, purpura, misfarvning af huden, hyperhidrose, pruritus, udslæt, eksantem |
| Meget sjælden: | Angiødem, erythema multiforme, urticaria, exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom, Quincks ødem, lysfølsomhed |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Almindelig: | Hævede ankler |
| Ikke almindelig: | Artralgi, myalgi, muskelkramper, rygsmerter |
| Nyrer og urinveje | |
| Ikke almindelig: | Vandladningsproblemer, nykturi, øget vandladningsfrekvens |
| Det reproduktive system og mammae | |
| Ikke almindelig: | Impotens, gynækomasti |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Almindelig: | Ødem, træthed |
| Ikke almindelig: | Brystsmerter, asteni, smerte, utilpashed |
| Undersøgelser | |
| Ikke almindelig: | Vægtøgning, vægttab |

Der er set enkelte tilfælde af ekstrapyramidale symptomer.

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid er blevet ordineret i stor udstrækning i mange år, ofte i højere dosis end indholdet i Rasitrio. Følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos patienter behandlet med thiazid-diuretika alene, inklusive hydrochlorthiazid:

| | |
|--|--|
| Blod og lymfesystem | |
| Sjælden: | Trombocytopeni, sommetider med purpura |
| Meget sjælden: | Agranulocytose, knoglemarvsdepression, hæmolytisk anæmi, leukopeni |
| Ikke kendt: | Aplastisk anæmi |
| Immunsystemet | |
| Meget sjælden: | Overfølsomhed |
| Metabolisme og ernæring | |
| Meget almindelig: | Hypokaliæmi |
| Almindelig: | Hyperurikæmi, hypomagnesiæmi, hyponatriæmi |
| Sjælden: | Hyperkalcæmi, hyperglykæmi, forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes |
| Meget sjælden: | Hypokloræmisk alkalose |
| Psyriske forstyrrelser | |
| Sjælden: | Depression, søvnforstyrrelser |
| Nervesystemet | |
| Sjælden: | Svimmelhed, hovedpine, paræstesi |
| Øjne | |
| Sjælden: | Nedsat syn |
| Ikke kendt: | Akut lukketvinklet glaukom |
| Hjerte | |
| Sjælden: | Hjertearytmier |
| Vaskulære sygdomme | |
| Almindelig: | Ortostatisk hypotension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Meget sjælden: | <i>Respiratorisk distress</i> (herunder pneumonitis og lungeødem) |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Almindelig: | Nedsat appetit, let kvalme og opkastning |
| Sjælden: | Abdominalt ubehag, obstipation, diarré |
| Meget sjælden: | Pankreatitis |
| Lever og galdeveje | |
| Sjælden: | Intrahepatisk kolestase, gulsot |
| Hud og subkutane væv | |
| Almindelig: | Urticaria og andre former for udslæt |
| Sjælden: | Lysfølsomhedsreaktioner |
| Meget sjælden: | Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, nekrotiserende vaskulitis og toksisk epidermal nekrolyse |
| Ikke kendt: | Erythema multiforme |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Ikke kendt: | Muskelspasmer |
| Nyrer og urinveje | |
| Ikke kendt: | Renal dysfunktion, akut nyresvigt |
| Det reproduktive system og mammae | |
| Almindelig: | Impotens |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Ikke kendt: | Asteni, pyreksi |
| Undersøgelser | |
| Meget almindelig: | Stigning i kolesterol og triglycerider |
| Sjælden: | Glukosuri |

4.9 Overdosering

Symptomer

De mest sandsynlige manifestationer for Rasitrio vil være hypotension relateret til aliskiren og amlodipins antihypertensive virkning af kombinationen aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid.

For aliskiren vil den mest sandsynlige manifestation af overdosering være hypotension relateret dets antihypertensive virkning.

Tilgængelige data vedrørende amlodipin antyder, at kraftig overdosering kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og muligvis refleks-takykardi. Der er rapporteret markant og sandsynligvis forlænget systemisk hypotension op til og inklusive shock med dødelig udgang med amlodipin.

Overdosering med hydrochlorthiazid er forbundet med elektrolytmangel (hypokaliæmi, hypokloriæmi, hyponatriæmi) og dehydrering, der er forårsaget af overdreven diurese. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan resultere i muskelspasmer og/eller forstærke hjertearytmier forbundet med samtidig brug af digitalisglykosider eller visse anti-arytmiske lægemidler.

Behandling

Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension med Rasitrio, bør der iværksættes støttende behandling.

Klinisk signifikant hypotension pga. overdosering med amlodipin kræver aktiv kardiovaskulær støttebehandling inklusive hyppig monitorering af hjerte- og respirationsfunktionen, hævnning af ekstremiteterne og opmærksomhed på cirkulerende blodvolumen og urinproduktion.

En vasokonstriktor kan være gavnlige til genoprettelse af vaskulær tonus og blodtryk, forudsat at anvendelsen ikke er kontraindiceret. Intravenøs calciumglyconat kan være gavnlige til ophævelse af calciumkanalblokadens.

Maveskyldning kan være af værdi i nogle tilfælde. Indgift af aktivt kul op til 2 timer efter administration af 10 mg amlodipin har vist, at det nedsætter absorptions-hastigheden af amlodipin.

Da amlodipin er stærkt proteinbundet, er det ikke sandsynligt at dialyse har gavnlige virkning.

I et studie udført hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (*end stage renal disease*, ESRD) var clearance af aliskiren lav (< 2 % oral clearance). Dialyse er derfor ikke tilstrækkeligt til behandling af aliskiren-overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, renin-hæmmere; ATC-kode: C09XA53

Rasitrio kombinerer tre antihypertensive stoffer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension ved komplementære virkningsmekanismer: Aliskiren tilhører klassen kaldet direkte reninhæmmere, amlodipin tilhører klassen kaldet calciumantagonister og hydrochlorthiazid tilhører klassen kaldet thiaziddiuretika. Når de kombineres, resulterer den samlede virkning af hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystem, calciumkanal medieret vasodilatation og natriumchlorid udskillelse i en blodtryksnedsættelse, som er større end den tilsvarende kombinationsbehandling af to præparater.

Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid-kombination

Hos hypertensive patienter gav Rasitrio én gang dagligt klinisk betydningsfulde reduktioner af både systolisk og diastolisk blodtryk, som opretholdtes i hele dosisintervallet på 24 timer. Den større reduktion af blodtrykket med Rasitrio i forhold til hver af kombinationerne af to præparater blev set ved hver time, herunder også i de tidlige morgentimer, ved hjælp af ambulatant døgnmonitorering af blodtrykket.

Rasitrio er blevet undersøgt i et dobbeltblindet, randomiseret, aktivt kontrolleret studie hos 1.181 patienter, hvoraf 773 var klassificeret som moderat hypertensive (msSBP 160-180 mmHg) og 408 som svært hypertensive (msSBP > 180 mmHg) ved baseline. Mange af patienterne var stærkt overvægtige (49 %), og over 14 % af den samlede population havde diabetes. I de første 4 uger af den dobbeltblindede behandling fik patienterne en kombination af aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), eller en kombination af aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) eller amlodipin/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Patienterne blev efter de første 4 uger tvangstitreret til højere doser i de næste 4 ugers dobbeltblindede behandling med aliskiren/amlodipine/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg og amlodipin/HCTZ 10/25 mg.

I dette studie viste Rasitrio ved en dosis på 300/10/25 mg statistisk signifikante blodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) i forhold til baseline på 37,9/20,6 mmHg sammenlignet med 31,4/18,0 mmHg med aliskiren/amlodipin-kombinationen (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg med aliskiren/hydrochlorthiazid (300/25 mg) og 30,8/17,0 mmHg med amlodipin/hydrochlorthiazid (10/25 mg) hos patienter med moderat til svær hypertension. Hos patienter med svær hypertension (SBP \geq 180 mmHg) var blodtryksreduktionen i forhold til baseline med henholdsvis Rasitrio og kombinationerne af to præparater 49,5/22,5 mmHg sammenlignet med 38,1/17,6 mmHg med aliskiren/amlodipin-kombinationen (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg med aliskiren/hydrochlorthiazid (300/25 mg) og 39,9/17,8 mmHg med amlodipin/hydrochlorthiazid (10/25 mg). I en undergruppe på 588 patienter, hvor patienter > 65 år var dårligt repræsenteret og de > 75 år var meget dårligt repræsenteret, viste kombinationen af aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid (300/10/25 mg) en middel systolisk/diastolisk blodtryksreduktion på 39,7/21,1 mmHg i forhold til baseline sammenlignet med 31,3/18,74 mmHg for aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg for aliskiren/hydrochlorthiazid (300/25 mg) og 29,2/16,4 mmHg for amlodipin/hydrochlorthiazid (10/25 mg) (undergruppen består af patienter uden afvigende målinger, defineret som en forskel mellem systoliske blodtryksmålinger (SBT) \geq 10 mmHg ved behandlingsstart (baseline) eller ved endepunkt). Rasitrios virkning blev set så tidligt som én uge efter påbegyndt terapi. Den blodtryksænkende effekt hos patienter med moderat til svær hypertension var uafhængig af alder, køn, race, body mass index og sygdomme forbundet med overvægt (metabolisk syndrom og diabetes).

Rasitrio medførte en signifikant reduktion af plasmareninaktiviteten (PRA) (-34 %) i forhold til baseline, mens kombinationen af amlodipin og hydrochlorthiazid forhøjede PRA (+170 %). Den kliniske betydning af forskellene i effekten på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

I et 28 til 54 ugers åbent studie vedrørende sikkerhed målte virkningen som sekundært endepunkt, og Rasitrio bevirkede ved en dosis på 300/10/25 mg middelblodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) på 37,3/21,8 mmHg gennem 28 til 54 ugers behandling. Rasitrios virkning opretholdtes gennem et års behandling uden evidens for tab af effekt.

I et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret 36 ugers studie hos ældre patienter, hvis blodtryk ikke var kontrolleret med aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg), blev der set en klinisk betydningsfuld yderligere blodtryksreduktion efter 36 uger, som var endepunktet, hos patienter, som fik Rasitrio i en dosis på 300/10/25 mg (fra reduktioner i msSBP/msDBP på 15,0/8,6 mmHg efter 22 uger til reduktioner på 30,8/14,1 mmHg ved endepunktet efter 36 uger).

Rasitrio er blevet administreret til flere end 1.155 patienter i afsluttede kliniske studier, herunder 182 patienter i et år eller længere. Behandling med Rasitrio tolereredes godt ved doser op til 300 mg/10 mg/25 mg med en samlet forekomst af bivirkninger svarende til forekomsten ved behandling med kombinationerne af to præparater, bortset fra symptomatisk hypotension. Forekomsten af potentielt hypotensionrelaterede bivirkninger i et kortsigtet, kontrolleret studie var 4,9 % med Rasitrio mod op til 3,7 % med kombinationerne af to præparater. Hos patienter ≥ 65 år var forekomsten 10,2 % med Rasitrio mod op til 5,4 % med kombinationer af to præparater.

Hyppigheden af bivirkninger viste ingen forbindelse med køn, alder (bortset fra symptomatisk hypotension), body mass index, race eller etnicitet. Bivirkninger har generelt været af mild og forbigående karakter. De tilgængelige sikkerhedsdata for patienter > 75 år eller patienter med større kardiovaskulære komorbiditeter er meget begrænsede. Behandlingsophør på grund af en klinisk bivirkning forekom hos 3,6 % af de patienter, der blev behandlet med Rasitrio, mod 2,4 % med aliskiren/amlodipin, 0,7 % med aliskiren/hydrochlorthiazid og 2,7 % med amlodipin/hydrochlorthiazid.

Aliskiren

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent og selektiv direkte hæmmer af human renin.

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAAS' aktiveringspunkt og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre lægemidler, som hæmmer RAAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister (ARB)) forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive lægemidler. Den kliniske betydning af forskellene i effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Hypertension

Hos hypertensive patienter gav administration af aliskiren en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlige virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300 mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtryksnedsættende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksnedsættende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Aliskiren er undersøgt i 1.864 patienter i alderen 65 år eller derover og i 426 patienter i alderen 75 år eller derover.

Undersøgelser af aliskiren monoterapi har vist en blodtryksnedsættende effekt, som er sammenlignelig med andre klasser af antihypertensive lægemidler, herunder ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister. Sammenlignet med et diuretikum (hydrochlorthiazid – HCTZ) sænkede aliskiren 300 mg det systoliske/diastoliske blodtryk med 17,0/12,3 mmHg sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg efter 12 ugers behandling.

Der er undersøgelser af kombinationsbehandling tilgængelige, hvor aliskiren er kombineret med diuretikumet hydrochlorthiazid, calciumantagonisten amlodipin og betablokeren atenolol. Disse kombinationer var veltolererede. Aliskiren inducerede en additiv blodtryksnedsættende virkning ved kombination med hydrochlorthiazid.

Virkningen og sikkerheden af aliskiren-baseret behandling blev sammenlignet med ramipril-baseret behandling i et 9-måneders non-inferioritetsstudie med 901 ældre patienter (≥ 65 år) med essentiel systolisk hypertension. Aliskiren 150 mg eller 300 mg pr. dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg pr. dag blev administreret i 36 uger med mulighed for tillæg af hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uge 12 og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uge 22. Over 12-ugers-perioden sænkede aliskiren-monoterapi systolisk/diastolisk blodtryk med 14,0/5,1 mmHg sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril i overensstemmelse med aliskirens non-inferioritet til ramipril ved de valgte doser. Forskellene i systolisk og diastolisk blodtryk var statistisk signifikante. Tolerabiliteten var sammenlignelig for de to behandlingsarme, men hoste blev oftere rapporteret med ramipril-regimet end med aliskiren-regimet (14,2 % vs. 4,4 %), mens diarré var mere almindelig med aliskiren-regimet end med ramipril-regimet (6,6 % vs. 5,0 %).

I et 8-ugers studie med 754 hypertensive geriatriske patienter på 65 år eller ældre og geriatriske patienter på 75 år eller ældre (30 %) gav aliskiren i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større blodtryksreduktioner (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Der blev ikke påvist yderligere blodtryks-sænkende effekt med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre doser var veltolereret hos både ældre og gamle patienter.

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Udtalt hypotension var usædvanlig (0,1 %) hos patienter med ukompliceret hypertension, som blev behandlet med aliskiren alene. Hypotension var også usædvanlig (< 1 %) under kombinationsbehandling med andre antihypertensive lægemidler. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basissniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 36-ugers studie med 820 patienter med iskæmisk dysfunktion af venstre ventrikel blev der ikke påvist ændringer i remodelering vurderet ved venstresidig systolisk ventrikulær slutvolumen for aliskiren sammenlignet med placebo, givet som tillæg til normalbehandling.

De kombinerede hyppigheder for kardiovaskulær død, hospitalsindlæggelser pga. hjertesvigt, tilbagevendende hjerteanfald, slagtilfælde og genoplivning ved pludselig død var de samme for grupperne givet aliskiren og placebo. Hos patienter, som fik aliskiren var der dog en signifikant højere hyppighed af hyperkaliæmi, hypotension og nyreproblemer sammenlignet med gruppen, der fik placebo.

Aliskirens eventuelle gavnlige virkning på hjerte-kar og/eller nyrer blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret studie hos 8.606 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (vist ved proteinuri og/eller $GFR < 60$ ml/min/1,73m²) med eller uden hjerte-karsygdom. Blodtrykket var velkontrolleret ved *baseline* hos de fleste patienter. Det primære endepunkt var en kombination af hjertekar- og nyrekomplikationer.

I dette studie blev tillæg af 300 mg aliskiren sammenlignet med tillæg af placebo til standardbehandling, som inkluderede enten en angiotensin-konverteringshæmmer eller en angiotensin-receptorblokker. Studiet blev afbrudt før tid, fordi det var usandsynligt, at deltagerne havde gavn af aliskiren. Resultater fra studiet indikerede en hazard ratio for det primære endepunkt på 1,11 til fordel for placebo (95 % konfidensinterval: 1,00-1,23, 2-sidet $p=0,05$). Desuden blev der observeret en øget forekomst af bivirkninger ved aliskiren sammenlignet med placebo (37,9 % vs. 30,2 %). Der var især en øget forekomst af nedsat nyrefunktion (14,0 % vs. 12,1 %), hyperkaliæmi (38,9 % vs. 28,8 %), hypotension-relaterede tilfælde (19,7 % vs. 16,2 %) og bekræftede apopleksi-endepunkter (3,4 % vs. 2,6 %). Forekomsten af apopleksi var højere blandt patienter med nyreinsufficiens.

Virkninger af aliskiren på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet er for nærværende ikke kendt.

Der foreligger i øjeblikket ingen langtidsdata for effekten af aliskiren hos patienter med hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).

Kardiel elektrofysiologi

Ingen effekt på QT-intervallet blev rapporteret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo og aktivt kontrolleret studie ved anvendelse af standard og Holter elektrokardiografi.

Amlodipin

Amlodipin-delen af Rasiurio hæmmer den transmembrane indtrængning af calciumioner i hjertets og karvæggens glatte muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskel, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Data fra dyrestudier tyder på, at amlodipin binder til både dihydropyridin og ikke-dihydropyridin-bindingssteder.

En sammentrækning af hjertemusklens og karvæggens glatte muskulatur er afhængig af ekstracellulære calciumioners vandring ind i disse celler gennem specifikke ionkanaler.

Efter administration af terapeutiske doser til patienter med hypertension giver amlodipin en vasodilation, som resulterer i nedsat blodtryk i liggende og stående stilling. Ved kronisk dosering ledsages det nedsatte blodtryk ikke af en signifikant påvirkning af pulsen eller af plasmakatecholaminer.

Plasmakoncentrationen korrelerer med virkningen hos både yngre og ældre patienter.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske doser af amlodipin i en nedsat renal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Som med andre calciumantagonister har hæmodynamiske undersøgelser af hjertefunktionen i hvile og ved fysisk aktivitet (eller vedvarende aktivitet) hos patienter med normal ventrikelfunktion og i behandling med amlodipin, generelt vist en lille forøgelse i hjerteindekset uden signifikant indflydelse på dp/dt eller venstre ventrikels slutdiastoliske tryk eller volumen. I hæmodynamiske studier har amlodipin ikke været forbundet med negativ inotrop effekt, når det blev givet til mennesker eller levende dyr i det terapeutiske dosisinterval. Det samme gjaldt, når det blev givet til mennesker sammen med betablokkere.

Amlodipin ændrer ikke sinusknudefunktionen eller den atrioventrikulære overledning hos levende dyr eller hos mennesker. I kliniske undersøgelser, hvor amlodipin blev givet i kombination med betablokkere til patienter med enten hypertension eller angina, er der ikke set bivirkninger på de elektrokardiografiske parametre.

Amlodipin har vist gavnlig klinisk effekt til patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararterielidelse.

Anvendelse til patienter med hjerteinsufficiens

Calciumkanalblokkere, inklusive amlodipin, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Anvendelse til patienter med hypertension

Et dobbeltblindet morbiditet-mortalitets studie kaldet "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) blev gennemført for at sammenligne nye behandlinger: Amlodipin 2,5-10 mg/dag (calcium-antagonist) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hæmmer) som førstevalgsbehandling i tillæg til thiaziddiuretikummet chlorthalidon 12,5-25 mg/dag ved mild til moderat hypertension.

Der blev randomiseret i alt 33.357 hypertensive patienter på 55 år eller ældre, der blev fulgt i gennemsnitligt 4,9 år. Patienterne havde mindst én ekstra risikofaktor for koronar hjertelidelse, inklusive: tidligere myokardie infarkt eller slagtilfælde (> 6 måneder før inkludering) eller dokumenteret anden aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (tilsammen 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), høj-densitet-lipoprotein – kolesterol < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), venstresidig ventrikulær hypertrofi diagnosticeret ved elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), aktiv rygning (21,9 %).

Det primære endepunkt var en sammensætning af fatal koronarsygdom eller ikke-fatal myokardie infarkt. Der var ingen signifikant forskel mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling på det primære endepunkt: Risikoratio (RR) 0,98 95 % KI (0,90-1,07) p=0,65. Blandt de sekundære endepunkter var incidensen af hjertesvigt (del af et sammensat kombineret kardiovaskulært endepunkt) signifikant højere for amlodipin-gruppen sammenlignet med chlorthalidon-gruppen (10,2 % vs 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25-1,52] p<0,001). Der var dog ingen signifikant forskel på mortalitet af alle årsager mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling, RR 0,96 95 % KI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochlorthiazid

Thiaziddiuretikas virkningspunkt er primært i nyrens tubulus contortus distalis. Det er blevet påvist, at der er en højaffinitetsreceptor i renal cortex som det primære bindingssted for den thiaziddiuretiske virkning og hæmning af NaCl-transport i tubulus contortus distalis. Thiazidens virkningsmåde er gennem hæmning af Na⁺Cl⁻ symporteren ved at konkurrere om Cl⁻ bindingsstedet, hvorved elektrolytreabsorptionsmekanismerne påvirkes: ved direkte at øge natrium- og kloridudskillelse i omtrent lige omfang og indirekte ved, at denne diuretiske virkning reducerer plasmavolumen med efterfølgende stigninger i plasmareninaktivitet, aldosteronudskillelse og urinkaliumtab samt en reduktion i serumkalium.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Rasitrio i alle undergrupper af den pædiatriske population med essentiel hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid-kombination

Efter oral indgivelse af en kombinationstablet med aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid opnåedes maksimale koncentrationer for aliskiren inden for 1-2 timer, for amlodipin inden for 8 timer og for hydrochlorthiazid inden for 2-3 timer. Absorptionshastigheden og -graden for aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid efter indgivelse af en kombinationstablet er stort set den samme som ved individuel indgivelse af disse stoffer.

Resultaterne af et fødevareeffektstudie med anvendelse af et standardmåltid med højt fedtindhold sammen med kombinationstabletten på 300/10/25 mg viste, at maden for aliskirens vedkommende medførte en reduktion af absorptionshastighed og -grad af samme størrelsesorden som ved monoterapi med dette stof. Mad havde ingen effekt på farmakokinetikken af amlodipin eller hydrochlorthiazid i kombinationstabletten.

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption nås de maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Ved *steady state* reducerer måltider med lavt fedtindhold C_{max} med 76 % og $AUC_{0-\tau}$ med 67 % hos hypertensive patienter. *Steady state*-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og *steady state*-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Distribution

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres omfattende i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Biotransformation og elimination

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i fæces (78 %). Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisering skyldes enzymet CYP3A4. Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen med aliskiren øgedes mere end proportionelt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en ~2,3 og 2,6 fold stigning i respektivt AUC og C_{max} . Ved steady state kan non-linearitet være mere udtalt. Mekanismen der er årsag til afvigelsen fra linearitet er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportere på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesrute.

Pædiatrisk population

I et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 pædiatriske patienter (i alderen 6-17 år), som fik en daglig dosis aliskiren på 2 mg/kg eller 6 mg/kg, administreret som granulat (3,125 mg/tablet), svarede de farmakokinetiske parametre til dem, der er set hos voksne. De tilgængelige data tyder ikke på, at alder, kropsvægt eller køn har nogen signifikant effekt på den systemiske eksposering af aliskiren (se pkt. 4.2).

Amlodipin

Absorption

Efter oral administration af amlodipin alene i terapeutiske doser opnås maksimal plasmakoncentration af amlodipin efter 6-12 timer. Den absolutte biotilgængelighed er estimeret til at være mellem 64 % og 80 %. Amlodipins biotilgængelighed er upåvirket af fødeindtagelse.

Distribution

Fordelingsvolumen er omkring 1 l/kg. *In vitro*-undersøgelser med amlodipin har vist, at ca. 97,5 % af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation og elimination

Amlodipin bliver i udstrakt grad (ca. 90 %) metaboliseret i leveren til inaktive metabolitter, og 10 % uomdannet amlodipin og 60 % af metabolitterne udskilles i urinen.

Amlodipin udskilles bifasisk fra plasma med en terminal halveringstid på ca. 30 til 50 timer. Steady-state-plasmaniveauerne opnås efter vedvarende administration i 7-8 dage.

Linearitet

Amlodipin udviser linær farmakokinetik i det terapeutiske dosisinterval på 5 mg og 10 mg.

Hydrochlorthiazid

Absorption

Efter en oral dosis absorberes hydrochlorthiazid hurtigt (T_{max} omkring 2 timer).

Fødeindtagelse har kun minimal, hvis overhovedet nogen klinisk betydning for absorptionen af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids absolutte biotilgængelighed er 70 % efter oral administration.

Distribution

Det tilsyneladende distributionsvolumen er 4-8 l/kg. Cirkulerende hydrochlorthiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsagelig serumalbumin. Hydrochlorthiazid akkumuleres også i erythrocytter ca. 3 gange mere end niveauet i plasma.

Biotransformation og elimination

Hydrochlorthiazid udskilles hovedsageligt uomdannet. Hydrochlorthiazid elimineres fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid på 6 til 15 timer i den terminale eliminationsfase. Der er ingen ændring i hydrochlorthiazids kinetik efter gentagen dosering, og akkumulation er minimal ved dosering en gang daglig. Mere end 95 % af den absorberede dosis udskilles uændret i urinen. Renal clearance består af passiv filtration og aktiv sekretion i de renale tubuli.

Linearitet

Stigningen i middel-AUC er lineær og dosisproportional i det terapeutiske område.

Særlige populationer

Rasitrio tages en gang dagligt og er et effektivt antihypertensivt middel til behandling af voksne patienter uanset køn, alder, body mass indeks og etnicitet.

Nedsat nyrefunktion

På grund af hydrochlorthiazidkomponenten er Rasitrio kontraindiceret hos patienter med anuri eller stærkt nedsat nyrefunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3). Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 4.2).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Den relative AUC og C_{\max} for aliskiren hos personer med nedsat nyrefunktion lå på mellem 0,8 og 2 gange niveauet hos raske personer efter administration af en enkelt dosis og ved steady state. Disse observerede ændringer korrelerede imidlertid ikke med graden af nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere initialdosen af aliskiren hos patienter med mildt til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Samtidig brug af aliskiren og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg aliskiren viste minimale ændringer i aliskirens farmakokinetik (ændring i C_{\max} på mindre end 1,2 gange; AUC forøget op til 1,6 gange) sammenlignet med tilsvarende raske personer. Tidspunktet for hæmodialyse ændrede ikke signifikant aliskirens farmakokinetik hos ESRD-patienter. Derfor er dosisjustering ikke påkrævet, hvis administration af aliskiren til ESRD-patienter i hæmodialyse skønnes nødvendig. Anvendelse af aliskiren til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion frarådes dog (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion har ikke en signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik.

Som forventet af en forbindelse, der udskilles næsten udelukkende via nyrerne, har nyrefunktionen imidlertid en markant virkning på hydrochlorthiazids kinetik. Ved nedsat nyrefunktion er den gennemsnitlige peak-plasmakonzentration og AUC-værdi for hydrochlorthiazid øget, og udskillelsen i urinen er nedsat. Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er en 3 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion er en 8 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret.

Nedsat leverfunktion

Rasitrio kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til svær leversygdom. Derfor er justering af initialdosen af aliskiren ikke nødvendig hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion.

Der er meget få tilgængelige kliniske data vedrørende amlodipin-administration til patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket medfører et øget AUC på ca. 40-60 %. Der skal derfor udvises forsigtighed over for patienter med nedsat leverfunktion.

Geriatriske patienter

Der foreligger ingen data om systemisk eksponering efter administration af Rasitrio til geriatriske patienter. Når aliskiren gives alene, er AUC for aliskiren hos geriatriske patienter (> 65 år) 50 % højere end hos unge patienter. Tiden til maksimal plasmakoncentration af amlodipin er den samme for ældre og yngre patienter. Der er en tendens til, at amlodipin-clearance aftager, hvilket medfører stigninger i AUC og forlængelse af elimineringshalveringstiden hos geriatriske patienter. Derfor anbefales særlig forsigtighed, når Rasitrio gives til patienter på 65 år og derover og ekstrem forsigtighed overfor patienter på 75 år eller ældre (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Begrænsede data tyder på, at hydrochlorthiazids systemiske clearance er nedsat hos både raske og hypertensive ældre patienter sammenlignet med unge, raske frivillige. Der foreligger ingen specifikke data for effekten af hydrochlorthiazid hos ældre patienter.

Pædiatriske population (under 18 år)

Rasitrios farmakokinetik er ikke undersøgt. Et farmakokinetisk populationsstudie er blevet udført med 74 hypertensive børn i alderen 1 til 17 år (med 34 patienter i alderen 6 til 12 år og 28 patienter i alderen 13 til 17 år), der fik amlodipin mellem 1,25 og 20 mg enten en eller to gange daglig. Hos børn i alderen 6 til 12 år og hos teenagere i alderen 13-17 år var den typiske oral clearance (CL/F) henholdsvis 22,5 og 27,4 l/time hos drenge og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time hos piger. Der er observeret stor inter-individuel variabilitet i eksponering. Der er begrænsede data fra børn under 6 år.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Aliskiren/hydrochlorthiazid og aliskiren/amlodipin

Der er ikke foretaget toksikologiske dyrestudier med Rasitrio alene; kun med de enkelte komponenter.

Toksicitetsprofilerne for aliskiren/hydrochlorthiazid-kombinationen og aliskiren/amlodipin-kombinationen er veldokumenterede i prækliniske undersøgelser. Begge kombinationer tolereredes generelt godt af rotter. Resultaterne af 2- og 13-ugers orale toksicitetsstudier stemte overens med resultaterne for de enkelte komponenter.

Aliskiren

Det karcinogene potentiale blev vurderet i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie af transgene mus. Der blev ikke påvist noget karcinogent potentiale. Der er registreret et tilfælde af adenom i kolon og et tilfælde af adenocarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant. Selvom aliskiren har et kendt irritationspotentiale blev de opnåede sikkerhedsmargener i et studie på raske frivillige forsøgspersoner hos mennesker ved en dosis på 300 mg anset for at være passende ved 9-11 gange baseret på fækale koncentrationer eller 6 gange baseret på koncentrationerne i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karcinogenitetsstudiet hos rotter.

Aliskiren havde ikke noget mutagen potentiale i *in vitro*- og *in vivo*-mutagenicitetsstudierne. Analyserne omfattede *in vitro*-analyser af bakterie- og pattedyrsceller og *in vivo*-vurderinger hos rotter.

Studier af aliskirens reproduktive toksicitet viste ingen tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet ved doser på op til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Fertiliteten og den præ- og postnatale udvikling blev ikke påvirket hos rotter ved doser på op til 250 mg/kg/dag. Doserne hos rotter og kaniner gav en systemisk eksponering, der var henholdsvis 1-4 og 5 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (300 mg).

Sikkerhedsfarmakologistudier afslørede ingen bivirkninger på funktionen af centralnervesystemet og respiratorisk eller kardiovaskulær funktion. Hændelser under gentagen-dosis toksicitetsstudier i dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation eller de forventede farmakologiske effekter af aliskiren.

Amlodipin

Både kliniske og ikke-kliniske sikkerhedsdata for amlodipin er veletableret.

Reproduktionstoksikologi

Reproduktionsstudier med rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødsel og nedsat overlevelse af afkommet ved doser ca. 50 gange højere end de maksimalt anbefalede doser til mennesker baseret på mg/kg.

Nedsat fertilitet

Der sås ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) ved doser op til 10 mg/kg/dag (8 gange* den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 10 mg baseret på mg/m²). I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage med en dosis sammenlignelig med doser til mennesker baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma, nedsat spermdensitet samt nedsat antal modne spermatiser og Sertoliceller.

Karcinogenicitet, mutagenicitet

I studier med rotter og mus, der fik amlodipin i foderet i to år ved koncentrationer beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg, sås ingen tegn på karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus lig med og for rotter 2 gange* den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg baseret på mg/m²) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter.

Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger på hverken gen- eller kromosomniveau.

*Baseret på en patient på 60 kg

Hydrochlorthiazid

Prækliniske evalueringer, der støtter administrationen af hydrochlorthiazid til mennesker, omfattede *in vitro*- genotoksicitetsanalyser og reproduktionstoksicitets- og carcinogenicitetsstudier af gnavere. Omfattende kliniske data er tilgængelige for hydrochlorthiazid, og disse er afspejlet i de relevante afsnit.

Hydrochlorthiazid havde ingen uønskede virkninger på fertiliteten hos mus og rotter af begge køn i studier, hvor disse arter via deres kost blev eksponeret for doser på op til henholdsvis 100 og 4 mg/kg/dag forud for parring og gennem hele drægtighedsperioden. Disse doser hydrochlorthiazid til mus og rotter repræsenterer henholdsvis 19 og 1,5 gange den maksimale dosis, der anbefales til mennesker baseret på mg/m². (Beregningerne forudsætter en oral dosis på 25 mg/dag og en patient på 60 kg).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talcum
Rød jernoxid (E 172)
Sort jernoxid (E 172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) – Alu-kalenderblister:
2 år

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) - Alu-blister:
2 år

PA/Alu/PVC - Alu kalenderblister:
18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) – Alu-kalenderblister:
Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 56, 98 tabletter.

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) - Alu-blister:
Enkeltpakninger indeholdende 30, 90 tabletter.
Enkelt-dosispakning (perforeret enkelt-dosisblister) indeholdende 56x1 tabletter.
Enkelt-doserede multipakninger (perforeret enkelt-dosisblister) indeholdende 98x1 tabletter
(2 pakninger af 49x1).

PA/Alu/PVC - Alu kalenderblister:
Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 56 tabletter.
Multipakninger indeholdende 98 tabletter (2 pakninger af 49)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/730/013-024

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. november 2011

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 5 mg amlodipin (som besylat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lys orangebrun, konveks, oval filmovertrukket tablet med facetslebne kanter præget med "OIO" på den ene side og "NVR" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rasitrio er indiceret til behandling af essentiel hypertension som erstatningsterapi til voksne patienter, hvis blodtryk er tilstrækkeligt behandlet med en kombination af aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid, givet samtidigt på samme dosisniveau som i kombinationen.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Rasitrio er én tablet daglig.

Patienter, der får aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid som separate tabletter, der gives sideløbende på samme tid på dagen, kan skiftes over til en kombinationstablet af Rasitrio, der indeholder de samme komponentdoser.

Den faste dosiskombination må kun anvendes, når en stabil virkning af monokomponenttabletterne, der gives sideløbende, er etableret efter dosistitrering. Dosis bør individualiseres og skal justeres i henhold til patientens kliniske respons.

Særlige populationer

Ældre patienter på 65 år eller derover

Der er beviser for en øget risiko for bivirkninger relateret til hypotension hos patienter på 65 år eller ældre behandlet med Rasitrio. Der skal derfor udvises særlig forsigtighed, når Rasitrio administreres til patienter på 65 år eller derover.

Til denne patientgruppe er den anbefalede initialdosis af aliskiren 150 mg. Hos størstedelen af de ældre patienter er der ikke set klinisk relevant ekstra blodtryksreduktion ved at øge dosis til 300 mg.

Ældre patienter på 75 år eller derover

Der er meget begrænsede data tilgængelige for brug af Rasitrio til patienter på 75 år eller ældre (se pkt. 5.2). Brugen af Rasitrio til patienter på 75 år eller ældre skal begrænses til de patienter, hvis blodtryksskontrol er fastlagt for den frie kombination af aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid givet samtidigt uden tilhørende sikkerhedsproblemer, specielt hypotension. Der anbefales ekstrem forsigtighed, inklusive hyppigere monitorering af blodtryk (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationsrate (GFR) på henholdsvis 89-60 ml/min/1,73 m² og 59-30 ml/min/1,73 m²) (se pkt 4.4 og 5.2). På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er, Rasitrio kontraindiceret til patienter med anuri og til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Samtidig brug af Rasitrio og angiotensin-II receptorblokkere (ARB) eller angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Rasitrio er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion. Der skal udvises forsigtighed ved behandling med Rasitrio hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion og hos patienter med progressiv leversygdom. Der er ikke fastsat en anbefalet dosis for amlodipin til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Rasitrios sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele med lidt vand. Rasitrio bør tages med et let måltid én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Grapefrugtjuice må ikke tages sammen med Rasitrio (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, over for andre dihydropyridinderivater eller over for andre sulfonamid-afledte stoffer.
- Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.
- Arveligt eller idiopatisk angioødem.
- 2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriæmi, hyperkalcæmi, symptomatisk hyperurikæmi og refraktorisk hypokaliæmi.
- Stærkt nedsat leverfunktion.
- Samtidig brug af aliskiren med ciclosporin eller itraconazol, to yderst potente P-glykoprotein-(P-gp)-hæmmere, eller andre potente P-gp-hæmmere (fx. quinidin), er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
- Anvendelse af aliskiren sammen med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).
- Svær hypotension.
- Shock (inklusive kardiogen shock).
- Obstruktion af venstre ventrikels udløb (fx høj grad af aortastenose).
- Hæmodynamisk ustabil hjertesvigt efter akut myokardie infarkt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

I tilfælde af alvorlig og vedvarende diarré bør Rasisrio seponeres (se pkt. 4.8).

Som med andre antihypertensive lægemidler kan kraftig sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom resultere i et myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Symptomatisk hypotension forekom hyppigere hos patienter med ukompliceret hypertension, der blev behandlet med Rasisrio, end hos patienter, der blev behandlet med kombinationerne aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorthiazid eller amlodipin/hydrochlorthiazid.

Overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid kan forekomme, men ses hyppigst hos patienter med allergi eller astma.

Systemisk lupus erythematosus

Det er rapporteret, at thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forværre eller aktivere systemisk lupus erythematosus.

Amlodipins sikkerhed og effekt ved hypertensiv krise er ikke klarlagt.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er rapporteret hypotension, syncope, apopleksi, hyperkalæmi og ændringer i nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) hos følsomme patienter, specielt ved anvendelse af flere lægemidler, der påvirker dette system (se pkt. 5.1). Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved kombination af aliskiren med en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer eller en angiotensin-II receptorblokker (ARB) frarådes. Blodtryk, nyrefunktion og elektrolytter skal monitoreres tæt, hvis samtidig administration vurderes at være absolut nødvendig.

Anvendelse af aliskiren i kombination med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Geriatriske patienter på 65 år og derover

Der skal udvises særlig forsigtighed, når Rasisrio administreres til patienter på 65 år eller ældre. Symptomatisk hypotension forekom hyppigere hos patienter med ukompliceret hypertension, der blev behandlet med Rasisrio, end hos patienter, der blev behandlet med kombinationerne aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorthiazid eller amlodipin/hydrochlorthiazid. Patienter på 65 år eller derover er mere udsatte overfor hypotensionrelaterede bivirkninger ved behandling med Rasisrio (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.1).

Geriatriske patienter på 75 år og derover

Der er meget begrænset effekt- og sikkerhedsdata tilgængeligt for brug af Rasisrio til patienter på 75 år eller ældre. Der anbefales ekstrem forsigtighed, inklusive hyppigere monitorering af blodtryk (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Hjertesvigt

Calciumantagonister, inklusive amlodipin, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjertesvigt, da de kan øge risikoen for nye kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Der er ingen tilgængelige data med hensyn til mortalitet og morbiditet for Rasisrio til patienter med hjertesvigt (se pkt. 5.1).

Der skal udvises forsigtighed, når aliskiren anvendes til patienter med hjertesvigt, der behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

Risiko for symptomatisk hypotension

Symptomatisk hypotension kan forekomme hos patienter i behandling med Rasitrio i følgende tilfælde:

- Patienter med markant væskemangel eller patienter med natriummangel (fx patienter, der får høje doser diuretika) eller
- Anvendelse af aliskiren sammen med andre stoffer, der virker på RAAS.

Væske- og natriummangel bør korrigeres før administration af Rasitrio, eller behandlingen skal indledes under nøje klinisk overvågning.

Elektrolytforstyrrelse

Behandling med Rasitrio bør kun påbegyndes efter korrektion af hypokaliæmi og eventuel samtidigt forekommende hypomagnesiæmi. Tiaziddiuretika kan forårsage nyt tilfælde af hypokaliæmi eller forværre allerede eksisterende hypokaliæmi. Thiaziddiuretika bør administreres med forsigtighed til patienter med risiko for øget kaliumtab, fx med salttabende nefropati eller prerenal (kardiogen) nedsættelse af nyrefunktionen. Hvis der opstår hypokaliæmi under behandling med hydrochlorthiazid, bør Rasitrio seponeres, indtil stabil kaliumbalance er genoprettet.

Hypokaliæmi kan udvikle sig ved brug af thiaziddiuretika. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, hos patienter, der oplever kraftig diurese, hos patienter, der har mangelfuld oral indtagelse af elektrolytter, og hos patienter, der samtidigt modtager behandling med kortikosteroider eller adrenocorticotropt hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Omvendt er der efter markedsføringen set stigning i serumkalium med aliskiren: denne stigning kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, der virker på RAAS, eller ved samtidig brug af non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktionen inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Anvendelse af aliskiren i kombination med ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.5 og 4.8).

Thiaziddiuretika kan forårsage hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose og forværre allerede eksisterende hyponatriæmi. Der er set tilfælde af hyponatriæmi, som var ledsaget af neurologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati). Behandling med hydrochlorthiazid bør først initieres efter korrektion af allerede eksisterende hyponatriæmi. Hvis svær eller pludselig hyponatriæmi opstår under behandling med Rasitrio, bør behandlingen seponeres, indtil natriumbalancen er normaliseret.

Elektrolytbalancen, især kalium, natrium og magnesium, bør monitoreres regelmæssigt hos alle patienter, der får thiaziddiuretika.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en intermitterende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendt forstyrrelse i calciummetabolismen. Rasitrio er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præ-eksisterende hyperkalcæmi. Rasitrio skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium-niveauet bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Der er intet, der tyder på, at Rasitrio ville reducere eller forhindre diuretikainduceret hyponatriæmi. Chloridmangel er generelt mild og kræver normalt ingen behandling.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Thiaziddiuretika kan forårsage azotæmi hos patienter med kronisk nyresygdom. Når Rasisitrio anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales regelmæssig monitorering af serum-elektrolytter herunder kalium, samt serum-kreatinin og serum-urinsyre. Der foreligger ingen data om hypertensive patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinder og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos mænd og/eller en skønnet glomerulær filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertension. Rasisitrio er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller anuri (se pkt. 4.2 og 4.3). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Som for andre lægemidler, der virker på RAAS, skal der udvises forsigtighed, når Rasisitrio gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion som hypovolæmi (fx pga. blodtab, alvorlig eller vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse, diabetes mellitus eller nyrelidelse. Samtidig brug af aliskiren og ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akut nyresvigt, som var reversibel ved seponering af behandlingen, er efter markedsføring rapporteret hos risikopatienter, som fik aliskiren. Hvis der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Der er ingen erfaringer med brug af Rasisitrio til patienter, som for nylig har gennemgået en nyretransplantation; der skal derfor udvises forsigtighed over for disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Rasisitrio kontraindiceret til hypertensive patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2). Der skal udvises forsigtighed, hvis Rasisitrio administreres til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Halveringstiden af amlodipin er forlænget og AUC større hos patienter med nedsat leverfunktion; der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed, når amlodipin anvendes til patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Metaboliske og endokrine virkninger

Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan ændre glucosetolerancen og forhøje serumkoncentrationen af kolesterol og triglycerider og af urinsyre. Hos diabetespatienter kan dosisjustering af insulin og orale antidiabetika være påkrævet under behandling med Rasisitrio. Samtidig brug af Rasisitrio og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Rasisitrio kontraindiceret ved symptomatisk hyperurikæmi (se pkt. 4.3). Hydrochlorthiazid kan muligvis øge serumurinsyre på grund af nedsat urinsyreclearance og udløse eller forværre hyperurikæmi, ligesom det kan forårsage arthritis urica hos følsomme patienter.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en tilbagevendende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendt forstyrrelse i calciummetabolismen. Rasisitrio er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Rasisitrio skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Nyrearteri stenose

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af Rasitrio til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteri stenose eller brug af Rasitrio til patienter med stenose i en enkelt nyre. Der er dog ligesom for andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteri stenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt, skal behandlingen afbrydes.

Anafylaktiske reaktioner og angioødem

Der er set anafylaktiske reaktioner under behandling med aliskiren efter markedsføring (se pkt. 4.8). Som ved andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, er angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge), blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren.

Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde optrådt efter brug af anden medicin, der kan forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-receptorblokkere) (se pkt. 4.8).

Efter markedsføring er der set angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er (se pkt. 4.8).

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter disponeret for allergi.

Patienter med angioødem i anamnesen kan have en øget risiko for angioødem under behandling med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Der skal derfor udvises forsigtighed, når aliskiren ordineres til patienter med angioødem i anamnesen, og disse patienter skal følges tæt under behandlingen, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis anafylaktiske reaktioner eller angioødem opstår, skal Rasitrio seponeres med det samme, og der skal iværksættes relevant behandling og monitorering, indtil komplet og vedvarende ophævelse af tegn og symptomer er indtrådt. Patienter skal informeres om at kontakte læge, hvis de udvikler tegn på allergiske reaktioner, specielt vejrtrækningsproblemer eller synkebesvær, hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber eller tunge. Hvis tunge, glottis eller svælg er involveret, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at opretholde frie luftveje.

Lysfølsomhed

Der er rapporteret lysfølsomhedsreaktioner ved behandling med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis der opstår lysfølsomhedsreaktioner under behandlingen med Rasitrio, anbefales det at seponere behandlingen. Hvis genoptagelse af behandling med diuretika skønnes nødvendig, anbefales det at beskytte eksponerede områder mod sol og kunstig UVA.

Akut lukketvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, er blevet relateret til en idiosynkratisk reaktion, som kan resultere i akut forbigående myopi og akut lukketvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut nedsat syn og øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet lukketvinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er seponering af hydrochlorthiazid så hurtigt som muligt. Det kan være nødvendigt at overveje promte medicinsk eller kirurgisk behandling, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut lukketvinklet glaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Information om interaktioner med Rasitrio

En farmakokinetisk analyse af en patientpopulation med hypertension tydede ikke på klinisk relevante ændringer i steady state-eksponeringen (AUC) og C_{\max} for aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid sammenlignet med de tilsvarende behandlinger med to præparater.

Lægemidler, som påvirker serumkalium: Hydrochlorthiazids kaliumudtømmende virkning dæmpes ved aliskirens kaliumbesparende virkning. Denne virkning af hydrochlorthiazid på serumkalium ville imidlertid forventes at blive gjort mere virkningsfuld af andre lægemidler forbundet med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, afføringsmidler, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin (G-penicillin), salicylsyrederivater). Omvendt, kan samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID'er eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin) medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig. Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser: Regelmæssig overvågning af serumkalium anbefales, når Rasitrio administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (fx digitalisglykosider, antiarytmika).

Non-steroide-anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), acetylsalicylsyre og ikke-selektive NSAID: Som for andre stoffer, der påvirker renin-angiotensin-systemet, kan NSAID reducere aliskirens antihypertensive effekt. NSAID kan også svække hydrochlorthiazids diuretiske og antihypertensive effekt.

Hos visse patienter med svækket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan administration af aliskiren og hydrochlorthiazid sammen med NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktion, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Anvendelse af Rasitrio sammen med et NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

Information om interaktioner med aliskiren

Kontraindiceret (se pkt. 4.3)

- *Dobbelt RAAS-blokade*

Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Potente P-glykoprotein (gp)-hæmmere*

Et interaktionsstudie med raske personer, hvor dosis blev administreret en gang, viste, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger C_{\max} af 75 mg aliskiren cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for højere aliskirendoser. Hos raske personer øger itraconazol (100 mg) AUC og C_{\max} af aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 gange og 5,8 gange. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Anbefales ikke (se pkt. 4.2)

- *Grapefrugtjuice*

Indtagelse af grapefrugtjuice sammen med aliskiren resulterede i en reduktion i AUC og C_{\max} for aliskiren. Indtagelse sammen med 150 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 61 %, og indtagelse sammen med 300 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 38 %. Det er sandsynligt, at denne reduktion skyldes hæmning af organisk anion-transport-poly-peptid-medieret optagelse af aliskiren, forårsaget af grapefrugtjuice i mave-tarm-kanalen. På grund af risiko for terapivigt bør grapefrugtjuice ikke tages sammen med Rasitrio.

Forsigtighed ved samtidig brug

- Interaktioner med P-gp

I prækliniske studier er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste effluxsystem involveret i aliskirens intestinale absorption og biliære udskillelse. Rifampicin, som er en P-gp-induktor, nedsatte aliskirens biotilgængelighed med omkring 50 % i et klinisk studie. Andre induktorer af P-gp (prikbladet perikum) kan derfor muligvis nedsætte aliskirens biotilgængelighed. Selvom det ikke er blevet undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer optagelsen af et stort udvalg af substrater i væv, og P-gp kan øge væv:plasma-koncentrationsforholdet. Derfor kan P-gp-induktorer muligvis øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for lægemiddelinteraktioner ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af denne transportørs hæmningsgrad.

- Moderate P-gp-hæmmere

Administration af ketoconazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Ændring af aliskirens plasmaniveau ved tilstedeværelse af ketoconazol eller verapamil forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste, anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolerede i kontrollerede kliniske studier. Prækliniske studier tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den biliære udskillelse. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med ketoconazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hæmmere (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- Lægemidler, som påvirker serumkalium

Samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin), kan medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig. Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- Furosemid og torasemid

Samtidig oral administration af aliskiren og furosemid havde ingen effekt på aliskirens farmakokinetik, men reducerede eksponeringen af furosemid med 20-30 % (effekten af aliskiren på furosemid, administreret intramuskulært eller intravenøst, er ikke blevet undersøgt). Efter gentagne furosemiddoser (60 mg/dag) administreret samtidig med aliskiren (300 mg/dag) til patienter med hjertesvigt, var udskillelsen af natrium i urinen og urinvoluminet reduceret med henholdsvis 31 % og 24 % i de første 4 timer, sammenlignet med furosemid alene. Gennemsnitsvægten af patienter i samtidig behandling med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var højere end vægten af patienter behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Der blev observeret mindre ændringer i furosemids farmakokinetik og effekt ved aliskiren 150 mg/dag.

De kliniske data indikerede ikke, at der blev anvendt højere doser af torasemid ved samtidig behandling med aliskiren. Den renale udskillelse af torasemid vides at være medieret af organisk anion-transportere (OAT). Aliskiren udskilles minimalt gennem nyrerne, og kun 0,6 % af aliskirendosis genfindes i urinen efter oral administration (se pkt. 5.2). Aliskiren kan dog potentielt reducere plasmakoncentrationen af torasemid ved at interferere med absorptionsprocessen, da aliskiren er vist at være substrat for det organisk anion-transporterende polypeptid 1A2 (OATP1A2) (se interaktion med hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)).

Hos patienter, der behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid, anbefales det derfor at monitorere virkningen af furosemid eller torasemid ved initiering og justering af furosemid-, torasemid- eller aliskirenbehandling for at undgå ændringer i det ekstracellulære væskevolumen og potentielle situationer med volumen-overload (se pkt. 4.4).

- *Warfarin*

Effekten af aliskiren på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

- *Fødeindtagelse*

Måltider (med højt eller lavt fedtindhold) reducerer absorptionen af aliskiren betragteligt (se pkt. 4.2).

Ingen interaktioner

- Stoffer, som er undersøgt i kliniske farmakokinetiske studier med aliskiren inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydrochlortiazid. Der er ikke identificeret nogen interaktioner.
- Administration af aliskiren sammen med enten metformin (↓28 %), amlodipin (↑29 %) eller cimetidin (↑19 %) resulterede i ændring af C_{max} eller AUC for aliskiren på mellem 20 % og 30 %. Ved administration sammen med atorvastatin steg AUC og C_{max} for aliskiren ved *steady state* med 50 %. Samtidig administration af aliskiren havde ingen signifikant indvirkning på atorvastatins, metformins eller amlodipins farmakokinetik. Dosisjustering af aliskiren eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.
- Aliskiren kan nedsætte biotilgængeligheden af digoxin og verapamil i let grad.

- *Interaktioner med CYP*

Aliskiren hæmmer ikke CYP-isozymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke, at aliskiren påvirker den systemiske eksponering af stoffer, som hæmmer, inducerer eller metaboliseres af disse enzymer. Aliskiren metaboliseres minimalt af CYP-enzymet. Derfor forventes ingen interaktioner på grund af hæmning eller induktion af CYP-isozymer. CYP3A4-hæmmere påvirker dog ofte også P-gp. Øget aliskiren-eksponering ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere, som også hæmmer P-gp, kan derfor forventes (se også P-glycoprotein interaktioner i pkt. 4.5).

- *P-gp-substrater og svage P-gp-hæmmere*

Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og C_{max} for aliskiren øget med 50 % ved *steady state*. I forsøgsdyr er det blevet vist, at P-gp har stor indflydelse på aliskirens biotilgængelighed. Inducere af P-gp (perikon, rifampicin) kan derfor nedsætte biotilgængeligheden af aliskiren.

- *Hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)*

Prækliniske studier tyder på, at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Der er derfor risiko for interaktion mellem hæmmere af OATP og aliskiren, hvis de administreres samtidigt (se interaktion med grapefrugtjuice).

Information om interaktioner med amlodipin

Andre lægemidlers virkning på amlodipin

Forsigtighed ved samtidig brug

- *CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som fx erythromycin og clarithromycin samt verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakoncentration. Det kliniske udtryk af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.

- *CYP3A4-inducere*

Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af CYP3A4-induktorer på amlodipin. Samtidig administration af CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, perikon) kan medføre lavere plasmakoncentration af amlodipin. Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af amlodipin og CYP3A4-induktorer.

- *Grapefrugtjuice*

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden kan øges hos nogen patienter, hvilket kan resultere i en øget blodtryks-sænkende effekt.

- *Dantrolen (infusion)*

Hos dyr er der set letal ventrikelflimren og kardiovaskulært kollaps i forbindelse med hyperkaliæmi efter indgift af verapamil og dantrolen i.v. Grundet risiko for hyperkaliæmi anbefales det, at samtidig indgift af calciumantagonister, såsom amlodipin, undgås hos patienter mistænkt for eller i behandling for malign hypertermi.

Amlodipins virkning på andre lægemidler

- Amlodipins blodtryks-sænkende virkning øger den blodtryks-sænkende virkning af andre antihypertensive lægemidler.
- Samtidig administration af gentagne doser af 10 mg amlodipin sammen med 80 mg simvastatin resulterede i en 77 % stigning i eksponeringen for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det anbefales at begrænse dosis af simvastatin til 20 mg dagligt til patienter, som er i behandling med amlodipin.

Ingen interaktioner

- I kliniske interaktionsstudier påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciclosporin.

Information om interaktioner med hydrochlorthiazid

Ved samtidig administration kan følgende lægemidler interagere med thiazid-diuretika:

Ikke anbefalet

- *Lithium*

Lithiums nyreclearance nedsættes af thiazider, derfor kan risikoen for lithiumtoksicitet øges med hydrochlorthiazid. Kombinationen af lithium og hydrochlorthiazid anbefales ikke. Hvis denne kombination viser sig at være væsentlig, anbefales nøje monitorering af serumlithiumniveauet under samtidig brug.

Forsigtighed nødvendig ved samtidig brug

- *Alkohol, barbiturater og narkosemidler*

Administration af thiazid-diuretika samtidig med andre midler, som også har en blodtryks-sænkende virkning (fx ved at reducere aktiviteten i det sympatiske centralnervesystem eller ved direkte vasodilatation) kan forstærke ortostatisk hypotension.

- *Amantadin*

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin.

- *Antidiabetika (fx insulin og orale midler)*

Thiazider kan ændre glucosetolerancen. Det kan være nødvendigt at justere dosis af antidiabetika (se pkt. 4.4). Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktatacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt forårsaget af hydrochlorthiazid.

- *Antikolinerge lægemidler og andre lægemidler, som påvirker den gastrointestinale motilitet*

Antikolinerge midler (fx atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazidtypen, tilsyneladende ved at reducere den gastrointestinale motilitet og mavetømnings-hastigheden. Omvendt forventes det, at prokinetiske stoffer som cisaprid kan nedsætte biotilgængeligheden af thiazid-diuretika.

- *Lægemidler, der anvendes til behandling af arthrits urica*
Dosisjustering af urikosuriske lægemidler kan være nødvendig, da hydrochlorthiazid kan øge serumurinsyre. En øget dosis af probenecid- eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.
- *Lægemidler, som kan forårsage torsades de pointes*
På grund af risiko for hypokaliæmi bør hydrochlorthiazid gives med forsigtighed sammen med lægemidler, der kan forårsage torsades de pointes især Klasse Ia- og Klasse III-antiarytmika og visse antipsykotika.
- *Lægemidler der påvirker serumnatrium*
Den hyponatriæmiske virkning af diuretika kan forstærkes ved samtidig administration af lægemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika osv. Forsigtighed skal iagttages ved langtidsbehandling med disse lægemidler.
- *Betablokkere og diazoxid*
Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt.
- *Ionbytterresiner*
Absorptionen af thiaziddiuretika inklusive hydrochlorthiazid nedsættes af colestyramin og colestipol. Dette kan resultere i en sub-terapeutisk effekt af thiaziddiuretika. Forskydning af doseringen af hydrochlorthiazid og anionbytterresin således, at hydrochlorthiazid gives mindst 4 timer før eller 4-6 timer efter indgift af anionbytterresin, kan dog muligvis minimere interaktionen.
- *D-vitamin og calciumsalte*
Administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, sammen med D-vitamin eller calciumsalte kan forstærke stigningen i serumcalcium. Samtidig brug af thiaziddiuretika kan medføre hyperkalcæmi hos patienter, som er prædisponerede for hyperkalcæmi (fx hyperparathyroidisme, maligne sygdomme eller D-vitamin-medierede forhold) ved at øge den tubulære reabsorption af calcium.
- *Ikke-depolariserende muskelrelaksantia*
Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af perifert virkende skeletmuskelrelaksantia såsom curarederivater.
- *Cytotoksiske midler*
Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive virkning.
- *Digoxin og andre digitalisglykosider*
Thiazid-induceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi fremmer start af digitalis-inducerede hjertearytmier (se pkt. 4.4).
- *Methyldopa*
Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som er opstået ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa.
- *Kontraststoffer med iod*
I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparat. Patienterne skal rehydreres før administrationen.

- *Karkontraherende aminer (fx noradrenalin, adrenalin)*

Hydrochlorthiazid kan hæmme virkningen af karkontraherende pressoraminer såsom noradrenalin. Den kliniske betydning heraf er usikker og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontrasektion til mænd og kvinder

Læger, som ordinerer Rasitrio, bør rådgive kvinder i den fertile alder om den potentielle risiko under graviditet. Et skift til en passende hypertensionsbehandling skal ske inden planlagt graviditet, da Rasitrio ikke må anvendes af kvinder, som planlægger at blive gravide.

Graviditet

Der foreligger ikke data om brugen af aliskiren hos gravide kvinder. Aliskiren var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, associeres med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte. Aliskiren bør, som andre lægemidler, der virker direkte på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten og er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amlodipins sikkerhed ved human graviditet er ikke fastslået. Reproduktionsstudier i rotter har ikke vist toksicitet bortset fra udsat fødselstidspunkt og forlænget varighed af fødsel ved doser 50 gange større end den maksimale anbefalede dosis til human brug (se pkt. 5.3). Brug under graviditet anbefales kun, når der ikke er et mere sikkert alternativ, og når sygdommen er en større risiko for moderen og fosteret.

Erfaringerne med hydrochlorthiazid under graviditet, særligt i første trimester, er begrænsede. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid krydser placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brug i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale virkninger såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes ved graviditetsødem, gestational hypertension eller præeklamsi på grund af risiko for nedsat plasmavolumen og placentar hypoperfusion uden gavnlige effekt på tilstanden.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder, undtagen i sjældne situationer, hvor anden behandling ikke kan anvendes.

Rasitrio bør ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten. Rasitrio er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Rasitrio således seponeres omgående.

Amning

Det er ukendt, om aliskiren og/eller amlodipin udskilles i human mælk. Aliskiren udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen.

Brug af Rasitrio frarådes under amning. Hvis Rasitrio anvendes under amning, bør dosis holdes så lav som muligt.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data vedrørende påvirkning af fertiliteten ved brug af Rasitrio.

Der er rapporteret om reversible biokemiske ændringer i spermatozoers hoveder hos visse patienter, som blev behandlet med calciumantagonister. De kliniske data er utilstrækkelige til at afklare amlodipins potentielle virkning på fertiliteten. Et rottestudie viste påvirkning af fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Rotters fertilitet var upåvirket ved doser op til 250 mg/kg/dag aliskiren og 4 mg/kg/dag hydrochlorthiazid (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner, skal man imidlertid være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed under behandlingen med Rasitrio.

Amlodipin kan have indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad. Hvis patienter, der får amlodipin, lider af svimmelhed, sløvhed, hovedpine, træthed eller kvalme kan evnen til at reagere være nedsat.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid-kombination

Rasitrios sikkerhedsprofil vist herunder er baseret på kliniske studier udført med Rasitrio og de kendte sikkerhedsprofiler for de individuelle komponenter, aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid. Der er begrænset sikkerhedsinformation for Rasitrio til patienter på 75 år og ældre.

Den hyppigste bivirkning set med Rasitrio er hypotension og svimmelhed. Bivirkningerne, der tidligere er indberettet for en af de individuelle komponenter i Rasitrio (aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid), og præsenteret i de respektive afsnit for de individuelle komponenter kan forekomme med Rasitrio.

Liste over bivirkninger i tabelform:

Bivirkningerne for aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid er opstillet efter frekvens med den hyppigste først ved anvendelse af følgende definition: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Information om Rasitrio

| | |
|--|---------------|
| Nervesystemet | |
| Almindelig: | Svimmelhed |
| Vaskulære sygdomme | |
| Almindelig: | Hypotension |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Almindelig: | Perifert ødem |

Perifert ødem er en kendt, dosisafhængig bivirkning ved amlodipin, og er også indberettet ved behandling med aliskiren efter markedsføring. Forekomsten af perifert ødem med Rasitrio i et kortsigtet, dobbelt aktivt kontrolleret studie var 7,1 %, mens forekomsten var henholdsvis 8,0 %, 4,1 % og 2,0 % med kombinationerne aliskiren/amlodipin, amlodipin/hydrochlorthiazid og aliskiren/hydrochlorthiazid.

Forekomsten af potentielt hypotensionrelaterede bivirkninger i et kortvarigt, aktivt kontrolleret studie var 4,9 % med Rasitrio mod op til 3,7 % med kombinationer af to præparater. Hos patienter ≥ 65 år var forekomsten 10,2 % med Rasitrio mod op til 5,4 % med kombinationer af to præparater.

Yderligere information om de individuelle komponenter

Andre bivirkninger, som tidligere er indberettet for de individuelle komponenter kan også opstå for Rasitrio, selv, hvor de ikke er set i kliniske studier.

Aliskiren

Alvorlige bivirkninger omfatter anafylaktiske reaktioner og angioødem, som efter markedsføring er blevet rapporteret med frekvensen sjældent (mindre end 1 tilfælde ud af 1.000 patienter). Den hyppigste bivirkning er diarré.

Liste over bivirkninger i tabelform:

De kendte bivirkninger ved aliskiren er præsenteret i tabellen herunder ved brug af de samme konventioner, som tidligere er beskrevet for faste kombinationer.

| | |
|--|---|
| Immunsystemet | |
| Sjældent: | Anafylaktisk reaktion, overfølsomhedsreaktioner |
| Hjerte | |
| Almindelig: | Svimmelhed |
| Ikke almindelig: | Palpitationer, perifert ødem |
| Vaskulære sygdomme | |
| Ikke almindelig: | Hypotension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Ikke almindelig: | Hoste |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Almindelig: | Diarré |
| Lever og galdeveje | |
| Ikke kendt: | Leverforstyrrelser*, gulsot, hepatitis, leversvigt** |
| Hud og subkutane væv | |
| Ikke almindelig: | Svære kutane bivirkninger inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), bivirkninger fra mundslimhinden, udslæt, kløe, urticaria |
| Sjældent: | Angioødem, erytem |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Almindelig: | Artralgi |
| Nyrer og urinveje | |
| Ikke almindelig: | Akut nyresvigt, nedsat nyrefunktion |
| Undersøgelser | |
| Almindelig: | Hyperkaliæmi |
| Ikke almindelig: | Forhøjede leverenzzymer |
| Sjældent: | Fald i hæmoglobinværdi, fald i hæmatokritværdi, forhøjet blodkreatinin |

*Isolerede tilfælde af leverforstyrrelser med kliniske symptomer og laboratorie-dokumentation for mere markant leverdysfunktion.

**Inklusive et tilfælde af 'fulminant leversvigt', der er rapporteret post-marketing, og hvor en kausal sammenhæng med aliskiren ikke kan udelukkes.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger:

Overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og angioødem er forekommet under behandling med aliskiren.

I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem og overfølsomhedsreaktioner sjældent under behandling med aliskiren og med tilsvarende hyppighed som placebo eller komparator.

Tilfælde af angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) er også rapporteret efter markedsføring. Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af anden medicin, der er kendt for at forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (ACE-hæmmere eller ARB'er).

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er.

Der er også blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner efter markedsføring (se pkt. 4.4).

Ved tegn tydende på en overfølsomhedsreaktion/angioødem (specielt besvær med vejrtrækning eller synkning, udslæt, kløe, urticaria eller hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber og/eller tunge, svimmelhed) skal patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret artralgi. I nogle tilfælde opstod dette som en del af en overfølsomhedsreaktion.

Efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4).

Undersøgelser: I kontrollerede kliniske studier blev klinisk relevante ændringer i standardlaboratorieparametre i få tilfælde associeret med administration af aliskiren. I kliniske studier af hypertensive patienter havde aliskiren ingen klinisk signifikant virkning på total kolesterol, HDL-kolesterol, fastende triglycerider, fastende glukose eller urinsyre.

Hæmoglobin og hæmatokritværdi: Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også for andre lægemidler, som virker på RAAS, fx ACE-hæmmere og ARB'er.

Serumkalium: Der er set stigning i serumkalium med aliskiren, og den kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, som virker på RAAS, eller af NSAID'er. Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktion inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Kombination af aliskiren og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og tilrådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Pædiatrisk population: Baseret på de begrænsede sikkerhedsdata, der er tilgængelige fra et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 hypertensive børn i alderen 6-17 år, forventes frekvensen, typen og alvorligheden af bivirkninger hos børn at svare til det, der ses hos hypertensive voksne. Som for andre RAAS-hæmmere er hovedpine en almindelig bivirkning hos børn, der behandles med aliskiren.

Amlodipin

| | |
|--------------------------------|---------------------------|
| Blod og lymfesystem | |
| Meget sjælden: | Leukopeni, trombocytopeni |
| Immunsystemet | |
| Meget sjælden: | Allergisk reaktion |
| Metabolisme og ernæring | |
| Meget sjælden: | Hyperglykæmi |

| | |
|--|--|
| Psykiske forstyrrelser | |
| Ikke almindelig: | Søvnløshed, humørsvingninger (inklusive angst), depression |
| Sjælden: | Forvirring |
| Nervesystemet | |
| Almindelig: | Somnolens, hovedpine (især i begyndelsen af behandling) |
| Ikke almindelig: | Tremor, smagsforstyrrelser, synkope, hypoæstesi, paræstesi |
| Meget sjælden: | Hypertoni, perifert neuropati |
| Øjne | |
| Ikke almindelig: | Synsforstyrrelser (inklusive dobbeltsyn) |
| Øre og labyrint | |
| Ikke almindelig: | Tinnitus |
| Hjerte | |
| Almindelig: | Hjertebanken |
| Meget sjælden: | Myokardie infarkt, arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer) |
| Vaskulære sygdomme | |
| Almindelig: | Rødmen |
| Meget sjælden: | Vaskulitis |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Ikke almindelig: | Dyspnø, rhinitis |
| Meget sjælden: | Hoste |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Almindelig: | Mavesmerter, kvalme |
| Ikke almindelig: | Opkastning, dyspepsi, ændrede afføringsvaner (inklusive diarré og forstoppelse), mundtørhed |
| Meget sjælden: | Pankreatitis, gastritis, gingival hyperplasi |
| Lever og galdeveje | |
| Meget sjælden: | Hepatitis, gulsot, forhøjede leverenzymsværdier (mest i forbindelse med kolestase) |
| Hud og subkutane væv | |
| Ikke almindelig: | Alopeci, purpura, misfarvning af huden, hyperhidrose, pruritus, udslæt, eksantem |
| Meget sjælden: | Angiødem, erythema multiforme, urticaria, exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom, Quincks ødem, lysfølsomhed |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Almindelig: | Hævede ankler |
| Ikke almindelig: | Artralgi, myalgi, muskelkramper, rygsmerter |
| Nyrer og urinveje | |
| Ikke almindelig: | Vandladningsproblemer, nykturi, øget vandladningsfrekvens |
| Det reproduktive system og mammae | |
| Ikke almindelig: | Impotens, gynækomasti |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Almindelig: | Ødem, træthed |
| Ikke almindelig: | Brystsmerter, asteni, smerte, utilpashed |
| Undersøgelser | |
| Ikke almindelig: | Vægtøgning, vægttab |

Der er set enkelte tilfælde af ekstrapyramidale symptomer.

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid er blevet ordineret i stor udstrækning i mange år, ofte i højere dosis end indholdet i Rasitrio. Følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos patienter behandlet med thiazid-diuretika alene, inklusive hydrochlorthiazid:

| | |
|--|--|
| Blod og lymfesystem | |
| Sjælden: | Trombocytopeni, sommetider med purpura |
| Meget sjælden: | Agranulocytose, knoglemarvsdepression, hæmolytisk anæmi, leukopeni |
| Ikke kendt: | Aplastisk anæmi |
| Immunsystemet | |
| Meget sjælden: | Overfølsomhed |
| Metabolisme og ernæring | |
| Meget almindelig: | Hypokaliæmi |
| Almindelig: | Hyperurikæmi, hypomagnesiæmi, hyponatriæmi |
| Sjælden: | Hyperkalcæmi, hyperglykæmi, forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes |
| Meget sjælden: | Hypokloræmisk alkalose |
| Psyriske forstyrrelser | |
| Sjælden: | Depression, søvnforstyrrelser |
| Nervesystemet | |
| Sjælden: | Svimmelhed, hovedpine, paræstesi |
| Øjne | |
| Sjælden: | Nedsat syn |
| Ikke kendt: | Akut lukketvinklet glaukom |
| Hjerte | |
| Sjælden: | Hjertearytmier |
| Vaskulære sygdomme | |
| Almindelig: | Ortostatisk hypotension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Meget sjælden: | <i>Respiratorisk distress</i> (herunder pneumonitis og lungeødem) |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Almindelig: | Nedsat appetit, let kvalme og opkastning |
| Sjælden: | Abdominalt ubehag, obstipation, diarré |
| Meget sjælden: | Pankreatitis |
| Lever og galdeveje | |
| Sjælden: | Intrahepatisk kolestase, gulsot |
| Hud og subkutane væv | |
| Almindelig: | Urticaria og andre former for udslæt |
| Sjælden: | Lysfølsomhedsreaktioner |
| Meget sjælden: | Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, nekrotiserende vaskulitis og toksisk epidermal nekrolyse |
| Ikke kendt: | Erythema multiforme |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Ikke kendt: | Muskelspasmer |
| Nyrer og urinveje | |
| Ikke kendt: | Renal dysfunktion, akut nyresvigt |
| Det reproduktive system og mammae | |
| Almindelig: | Impotens |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Ikke kendt: | Asteni, pyreksi |
| Undersøgelser | |
| Meget almindelig: | Stigning i kolesterol og triglycerider |
| Sjælden: | Glukosuri |

4.9 Overdosering

Symptomer

De mest sandsynlige manifestationer for Rasitrio vil være hypotension relateret til aliskiren og amlodipins antihypertensive virkning af kombinationen aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid.

For aliskiren vil den mest sandsynlige manifestation af overdosering være hypotension relateret dets antihypertensive virkning.

Tilgængelige data vedrørende amlodipin antyder, at kraftig overdosering kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og muligvis refleks-takykardi. Der er rapporteret markant og sandsynligvis forlænget systemisk hypotension op til og inklusive shock med dødelig udgang med amlodipin.

Overdosering med hydrochlorthiazid er forbundet med elektrolytmangel (hypokaliæmi, hypokloriæmi, hyponatriæmi) og dehydrering, der er forårsaget af overdreven diurese. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan resultere i muskelspasmer og/eller forstærke hjertearytmier forbundet med samtidig brug af digitalisglykosider eller visse anti-arytmiske lægemidler.

Behandling

Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension med Rasitrio, bør der iværksættes støttende behandling.

Klinisk signifikant hypotension pga. overdosering med amlodipin kræver aktiv kardiovaskulær støttebehandling inklusive hyppig monitorering af hjerte- og respirationsfunktionen, hævnning af ekstremiteterne og opmærksomhed på cirkulerende blodvolumen og urinproduktion.

En vasokonstriktor kan være gavnlig til genoprettelse af vaskulær tonus og blodtryk, forudsat at anvendelsen ikke er kontraindiceret. Intravenøs calciumglyconat kan være gavnlig til ophævelse af calciumkanalblokaden.

Maveskyldning kan være af værdi i nogle tilfælde. Indgift af aktivt kul op til 2 timer efter administration af 10 mg amlodipin har vist, at det nedsætter absorptions hastigheden af amlodipin.

Da amlodipin er stærkt proteinbundet, er det ikke sandsynligt at dialyse har gavnlig virkning.

I et studie udført hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (*end stage renal disease*, ESRD) var clearance af aliskiren lav (< 2 % oral clearance). Dialyse er derfor ikke tilstrækkeligt til behandling af aliskiren-overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, renin-hæmmere; ATC-kode: C09XA53

Rasitrio kombinerer tre antihypertensive stoffer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension ved komplementære virkningsmekanismer: Aliskiren tilhører klassen kaldet direkte reninhæmmere, amlodipin tilhører klassen kaldet calciumantagonister og hydrochlorthiazid tilhører klassen kaldet thiaziddiuretika. Når de kombineres, resulterer den samlede virkning af hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystem, calciumkanal medieret vasodilatation og natriumchlorid udskillelse i en blodtryksnedsættelse, som er større end den tilsvarende kombinationsbehandling af to præparater.

Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid-kombination

Hos hypertensive patienter gav Rasitrio én gang dagligt klinisk betydningsfulde reduktioner af både systolisk og diastolisk blodtryk, som opretholdtes i hele dosisintervallet på 24 timer. Den større reduktion af blodtrykket med Rasitrio i forhold til hver af kombinationerne af to præparater blev set ved hver time, herunder også i de tidlige morgentimer, ved hjælp af ambulatant døgmonitorering af blodtrykket.

Rasitrio er blevet undersøgt i et dobbeltblindet, randomiseret, aktivt kontrolleret studie hos 1.181 patienter, hvoraf 773 var klassificeret som moderat hypertensive (msSBP 160-180 mmHg) og 408 som svært hypertensive (msSBP > 180 mmHg) ved baseline. Mange af patienterne var stærkt overvægtige (49 %), og over 14 % af den samlede population havde diabetes. I de første 4 uger af den dobbeltblindede behandling fik patienterne en kombination af aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), eller en kombination af aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) eller amlodipin/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Patienterne blev efter de første 4 uger tvangstitreret til højere doser i de næste 4 ugers dobbeltblindede behandling med aliskiren/amlodipine/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg og amlodipin/HCTZ 10/25 mg.

I dette studie viste Rasitrio ved en dosis på 300/10/25 mg statistisk signifikante blodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) i forhold til baseline på 37,9/20,6 mmHg sammenlignet med 31,4/18,0 mmHg med aliskiren/amlodipin-kombinationen (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg med aliskiren/hydrochlorthiazid (300/25 mg) og 30,8/17,0 mmHg med amlodipin/hydrochlorthiazid (10/25 mg) hos patienter med moderat til svær hypertension. Hos patienter med svær hypertension (SBP \geq 180 mmHg) var blodtryksreduktionen i forhold til baseline med henholdsvis Rasitrio og kombinationerne af to præparater 49,5/22,5 mmHg sammenlignet med 38,1/17,6 mmHg med aliskiren/amlodipin-kombinationen (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg med aliskiren/hydrochlorthiazid (300/25 mg) og 39,9/17,8 mmHg med amlodipin/hydrochlorthiazid (10/25 mg). I en undergruppe på 588 patienter, hvor patienter > 65 år var dårligt repræsenteret og de > 75 år var meget dårligt repræsenteret, viste kombinationen af aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid (300/10/25 mg) en middel systolisk/diastolisk blodtryksreduktion på 39,7/21,1 mmHg i forhold til baseline sammenlignet med 31,3/18,74 mmHg for aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg for aliskiren/hydrochlorthiazid (300/25 mg) og 29,2/16,4 mmHg for amlodipin/hydrochlorthiazid (10/25 mg) (undergruppen består af patienter uden afvigende målinger, defineret som en forskel mellem systoliske blodtryksmålinger (SBT) \geq 10 mmHg ved behandlingsstart (baseline) eller ved endepunkt). Rasitrios virkning blev set så tidligt som én uge efter påbegyndt terapi. Den blodtryksænkende effekt hos patienter med moderat til svær hypertension var uafhængig af alder, køn, race, body mass index og sygdomme forbundet med overvægt (metabolisk syndrom og diabetes).

Rasitrio medførte en signifikant reduktion af plasmareninaktiviteten (PRA) (-34 %) i forhold til baseline, mens kombinationen af amlodipin og hydrochlorthiazid forhøjede PRA (+170 %). Den kliniske betydning af forskellene i effekten på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

I et 28 til 54 ugers åbent studie vedrørende sikkerhed målte virkningen som sekundært endepunkt, og Rasitrio bevirkede ved en dosis på 300/10/25 mg middelblodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) på 37,3/21,8 mmHg gennem 28 til 54 ugers behandling. Rasitrios virkning opretholdtes gennem et års behandling uden evidens for tab af effekt.

I et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret 36 ugers studie hos ældre patienter, hvis blodtryk ikke var kontrolleret med aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg), blev der set en klinisk betydningsfuld yderligere blodtryksreduktion efter 36 uger, som var endepunktet, hos patienter, som fik Rasitrio i en dosis på 300/10/25 mg (fra reduktioner i msSBP/msDBP på 15,0/8,6 mmHg efter 22 uger til reduktioner på 30,8/14,1 mmHg ved endepunktet efter 36 uger).

Rasitrio er blevet administreret til flere end 1.155 patienter i afsluttede kliniske studier, herunder 182 patienter i et år eller længere. Behandling med Rasitrio tolereredes godt ved doser op til 300 mg/10 mg/25 mg med en samlet forekomst af bivirkninger svarende til forekomsten ved behandling med kombinationerne af to præparater, bortset fra symptomatisk hypotension. Forekomsten af potentielt hypotensionrelaterede bivirkninger i et kortsigtet, kontrolleret studie var 4,9 % med Rasitrio mod op til 3,7 % med kombinationerne af to præparater. Hos patienter ≥ 65 år var forekomsten 10,2 % med Rasitrio mod op til 5,4 % med kombinationer af to præparater.

Hyppigheden af bivirkninger viste ingen forbindelse med køn, alder (bortset fra symptomatisk hypotension), body mass index, race eller etnicitet. Bivirkninger har generelt været af mild og forbigående karakter. De tilgængelige sikkerhedsdata for patienter > 75 år eller patienter med større kardiovaskulære komorbiditeter er meget begrænsede. Behandlingsophør på grund af en klinisk bivirkning forekom hos 3,6 % af de patienter, der blev behandlet med Rasitrio, mod 2,4 % med aliskiren/amlodipin, 0,7 % med aliskiren/hydrochlorthiazid og 2,7 % med amlodipin/hydrochlorthiazid.

Aliskiren

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent og selektiv direkte hæmmer af human renin.

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAAS' aktiveringspunkt og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre lægemidler, som hæmmer RAAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister (ARB)) forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive lægemidler. Den kliniske betydning af forskellene i effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Hypertension

Hos hypertensive patienter gav administration af aliskiren en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlige virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300 mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtryksnedsættende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksnedsættende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Aliskiren er undersøgt i 1.864 patienter i alderen 65 år eller derover og i 426 patienter i alderen 75 år eller derover.

Undersøgelser af aliskiren monoterapi har vist en blodtryksnedsættende effekt, som er sammenlignelig med andre klasser af antihypertensive lægemidler, herunder ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister. Sammenlignet med et diuretikum (hydrochlorthiazid – HCTZ) sænkede aliskiren 300 mg det systoliske/diastoliske blodtryk med 17,0/12,3 mmHg sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg efter 12 ugers behandling.

Der er undersøgelser af kombinationsbehandling tilgængelige, hvor aliskiren er kombineret med diuretikummet hydrochlorthiazid, calciumantagonisten amlodipin og betablokeren atenolol. Disse kombinationer var veltolererede. Aliskiren inducerede en additiv blodtryksnedsættende virkning ved kombination med hydrochlorthiazid.

Virkningen og sikkerheden af aliskiren-baseret behandling blev sammenlignet med ramipril-baseret behandling i et 9-måneders non-inferioritetsstudie med 901 ældre patienter (≥ 65 år) med essentiel systolisk hypertension. Aliskiren 150 mg eller 300 mg pr. dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg pr. dag blev administreret i 36 uger med mulighed for tillæg af hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uge 12 og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uge 22. Over 12-ugers-perioden sænkede aliskiren-monoterapi systolisk/diastolisk blodtryk med 14,0/5,1 mmHg sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril i overensstemmelse med aliskirens non-inferioritet til ramipril ved de valgte doser. Forskellene i systolisk og diastolisk blodtryk var statistisk signifikante. Tolerabiliteten var sammenlignelig for de to behandlingsarme, men hoste blev oftere rapporteret med ramipril-regimet end med aliskiren-regimet (14,2 % vs. 4,4 %), mens diarré var mere almindelig med aliskiren-regimet end med ramipril-regimet (6,6 % vs. 5,0 %).

I et 8-ugers studie med 754 hypertensive geriatriske patienter på 65 år eller ældre og geriatriske patienter på 75 år eller ældre (30 %) gav aliskiren i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større blodtryksreduktioner (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Der blev ikke påvist yderligere blodtryks-sænkende effekt med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre doser var veltolereret hos både ældre og gamle patienter.

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Udtalt hypotension var usædvanlig (0,1 %) hos patienter med ukompliceret hypertension, som blev behandlet med aliskiren alene. Hypotension var også usædvanlig (< 1 %) under kombinationsbehandling med andre antihypertensive lægemidler. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basissniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 36-ugers studie med 820 patienter med iskæmisk dysfunktion af venstre ventrikel blev der ikke påvist ændringer i remodelering vurderet ved venstresidig systolisk ventrikulær slutvolumen for aliskiren sammenlignet med placebo, givet som tillæg til normalbehandling.

De kombinerede hyppigheder for kardiovaskulær død, hospitalsindlæggelser pga. hjertesvigt, tilbagevendende hjerteanfald, slagtilfælde og genoplivning ved pludselig død var de samme for grupperne givet aliskiren og placebo. Hos patienter, som fik aliskiren var der dog en signifikant højere hyppighed af hyperkaliæmi, hypotension og nyreproblemer sammenlignet med gruppen, der fik placebo.

Aliskirens eventuelle gavnlige virkning på hjerte-kar og/eller nyrer blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret studie hos 8.606 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (vist ved proteinuri og/eller $GFR < 60$ ml/min/1,73m²) med eller uden hjerte-karsygdom. Blodtrykket var velkontrolleret ved *baseline* hos de fleste patienter. Det primære endepunkt var en kombination af hjertekar- og nyrekomplikationer.

I dette studie blev tillæg af 300 mg aliskiren sammenlignet med tillæg af placebo til standardbehandling, som inkluderede enten en angiotensin-konverteringshæmmer eller en angiotensin-receptorblokker. Studiet blev afbrudt før tid, fordi det var usandsynligt, at deltagerne havde gavn af aliskiren. Resultater fra studiet indikerede en hazard ratio for det primære endepunkt på 1,11 til fordel for placebo (95 % konfidensinterval: 1,00-1,23, 2-sidet $p=0,05$). Desuden blev der observeret en øget forekomst af bivirkninger ved aliskiren sammenlignet med placebo (37,9 % vs. 30,2 %). Der var især en øget forekomst af nedsat nyrefunktion (14,0 % vs. 12,1 %), hyperkaliæmi (38,9 % vs. 28,8 %), hypotension-relaterede tilfælde (19,7 % vs. 16,2 %) og bekræftede apopleksi-endepunkter (3,4 % vs. 2,6 %). Forekomsten af apopleksi var højere blandt patienter med nyreinsufficiens.

Virkninger af aliskiren på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet er for nærværende ikke kendt.

Der foreligger i øjeblikket ingen langtidsdata for effekten af aliskiren hos patienter med hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).

Kardiel elektrofysiologi

Ingen effekt på QT-intervallet blev rapporteret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo og aktivt kontrolleret studie ved anvendelse af standard og Holter elektrokardiografi.

Amlodipin

Amlodipin-delen af Rasiurio hæmmer den transmembrane indtrængning af calciumioner i hjertets og karvæggens glatte muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskel, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Data fra dyrestudier tyder på, at amlodipin binder til både dihydropyridin og ikke-dihydropyridin-bindingssteder.

En sammentrækning af hjertemusklens og karvæggens glatte muskulatur er afhængig af ekstracellulære calciumioners vandring ind i disse celler gennem specifikke ionkanaler.

Efter administration af terapeutiske doser til patienter med hypertension giver amlodipin en vasodilation, som resulterer i nedsat blodtryk i liggende og stående stilling. Ved kronisk dosering ledsages det nedsatte blodtryk ikke af en signifikant påvirkning af pulsen eller af plasmakatecholaminer.

Plasmakoncentrationen korrelerer med virkningen hos både yngre og ældre patienter.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske doser af amlodipin i en nedsat renal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Som med andre calciumantagonister har hæmodynamiske undersøgelser af hjertefunktionen i hvile og ved fysisk aktivitet (eller vedvarende aktivitet) hos patienter med normal ventrikelfunktion og i behandling med amlodipin, generelt vist en lille forøgelse i hjerteindekset uden signifikant indflydelse på dp/dt eller venstre ventrikels slutdiastoliske tryk eller volumen. I hæmodynamiske studier har amlodipin ikke været forbundet med negativ inotrop effekt, når det blev givet til mennesker eller levende dyr i det terapeutiske dosisinterval. Det samme gjaldt, når det blev givet til mennesker sammen med betablokkere.

Amlodipin ændrer ikke sinusknudefunktionen eller den atrioventrikulære overledning hos levende dyr eller hos mennesker. I kliniske undersøgelser, hvor amlodipin blev givet i kombination med betablokkere til patienter med enten hypertension eller angina, er der ikke set bivirkninger på de elektrokardiografiske parametre.

Amlodipin har vist gavnlig klinisk effekt til patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararterielidelse.

Anvendelse til patienter med hjerteinsufficiens

Calciumkanalblokkere, inklusive amlodipin, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Anvendelse til patienter med hypertension

Et dobbeltblindet morbiditet-mortalitets studie kaldet "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) blev gennemført for at sammenligne nye behandlinger: Amlodipin 2,5-10 mg/dag (calcium-antagonist) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hæmmer) som førstevalgsbehandling i tillæg til thiaziddiuretikummet chlorthalidon 12,5-25 mg/dag ved mild til moderat hypertension.

Der blev randomiseret i alt 33.357 hypertensive patienter på 55 år eller ældre, der blev fulgt i gennemsnitligt 4,9 år. Patienterne havde mindst én ekstra risikofaktor for koronar hjertelidelse, inklusive: tidligere myokardie infarkt eller slagtilfælde (> 6 måneder før inkludering) eller dokumenteret anden aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (tilsammen 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), høj-densitet-lipoprotein – kolesterol < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), venstresidig ventrikulær hypertrofi diagnosticeret ved elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), aktiv rygning (21,9 %).

Det primære endepunkt var en sammensætning af fatal koronarsygdom eller ikke-fatal myokardie infarkt. Der var ingen signifikant forskel mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling på det primære endepunkt: Risikoratio (RR) 0,98 95 % KI (0,90-1,07) p=0,65. Blandt de sekundære endepunkter var incidensen af hjertesvigt (del af et sammensat kombineret kardiovaskulært endepunkt) signifikant højere for amlodipin-gruppen sammenlignet med chlorthalidon-gruppen (10,2 % vs 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25-1,52] p<0,001). Der var dog ingen signifikant forskel på mortalitet af alle årsager mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling, RR 0,96 95 % KI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochlorthiazid

Thiaziddiuretikas virkningspunkt er primært i nyrens tubulus contortus distalis. Det er blevet påvist, at der er en højaffinitetsreceptor i renal cortex som det primære bindingssted for den thiaziddiuretiske virkning og hæmning af NaCl-transport i tubulus contortus distalis. Thiazidens virkningsmåde er gennem hæmning af Na⁺Cl⁻ symporteren ved at konkurrere om Cl⁻ bindingsstedet, hvorved elektrolytreabsorptionsmekanismerne påvirkes: ved direkte at øge natrium- og kloridudskillelse i omtrent lige omfang og indirekte ved, at denne diuretiske virkning reducerer plasmavolumen med efterfølgende stigninger i plasmareninaktivitet, aldosteronudskillelse og urinkaliumtab samt en reduktion i serumkalium.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Rasitrio i alle undergrupper af den pædiatriske population med essentiel hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid-kombination

Efter oral indgivelse af en kombinationstablet med aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid opnåedes maksimale koncentrationer for aliskiren inden for 1-2 timer, for amlodipin inden for 8 timer og for hydrochlorthiazid inden for 2-3 timer. Absorptionshastigheden og -graden for aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid efter indgivelse af en kombinationstablet er stort set den samme som ved individuel indgivelse af disse stoffer.

Resultaterne af et fødevareeffektstudie med anvendelse af et standardmåltid med højt fedtindhold sammen med kombinationstabletten på 300/10/25 mg viste, at maden for aliskirens vedkommende medførte en reduktion af absorptionshastighed og -grad af samme størrelsesorden som ved monoterapi med dette stof. Mad havde ingen effekt på farmakokinetikken af amlodipin eller hydrochlorthiazid i kombinationstabletten.

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption nås de maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Ved *steady state* reducerer måltider med lavt fedtindhold C_{max} med 76 % og $AUC_{0-\tau_{1/2}}$ med 67 % hos hypertensive patienter. *Steady state*-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og *steady state*-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Distribution

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres omfattende i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Biotransformation og elimination

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i fæces (78 %). Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisering skyldes enzymet CYP3A4. Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen med aliskiren øgedes mere end proportionelt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en ~2,3 og 2,6 fold stigning i respektivt AUC og C_{max} . Ved steady state kan non-linearitet være mere udtalt. Mekanismen der er årsag til afvigelsen fra linearitet er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportere på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesrute.

Pædiatrisk population

I et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 pædiatriske patienter (i alderen 6-17 år), som fik en daglig dosis aliskiren på 2 mg/kg eller 6 mg/kg, administreret som granulat (3,125 mg/tablet), svarede de farmakokinetiske parametre til dem, der er set hos voksne. De tilgængelige data tyder ikke på, at alder, kropsvægt eller køn har nogen signifikant effekt på den systemiske eksposering af aliskiren (se pkt. 4.2).

Amlodipin

Absorption

Efter oral administration af amlodipin alene i terapeutiske doser opnås maksimal plasmakoncentration af amlodipin efter 6-12 timer. Den absolutte biotilgængelighed er estimeret til at være mellem 64 % og 80 %. Amlodipins biotilgængelighed er upåvirket af fødeindtagelse.

Distribution

Fordelingsvolumen er omkring 1 l/kg. *In vitro*-undersøgelser med amlodipin har vist, at ca. 97,5 % af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation og elimination

Amlodipin bliver i udstrakt grad (ca. 90 %) metaboliseret i leveren til inaktive metabolitter, og 10 % uomdannet amlodipin og 60 % af metabolitterne udskilles i urinen.

Amlodipin udskilles bifasisk fra plasma med en terminal halveringstid på ca. 30 til 50 timer. Steady-state-plasmaniveauerne opnås efter vedvarende administration i 7-8 dage.

Linearitet

Amlodipin udviser linær farmakokinetik i det terapeutiske dosisinterval på 5 mg og 10 mg.

Hydrochlorthiazid

Absorption

Efter en oral dosis absorberes hydrochlorthiazid hurtigt (T_{max} omkring 2 timer).

Fødeindtagelse har kun minimal, hvis overhovedet nogen klinisk betydning for absorptionen af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids absolutte biotilgængelighed er 70 % efter oral administration.

Distribution

Det tilsyneladende distributionsvolumen er 4-8 l/kg. Cirkulerende hydrochlorthiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsagelig serumalbumin. Hydrochlorthiazid akkumuleres også i erythrocytter ca. 3 gange mere end niveauet i plasma.

Biotransformation og elimination

Hydrochlorthiazid udskilles hovedsageligt uomdannet. Hydrochlorthiazid elimineres fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid på 6 til 15 timer i den terminale eliminationsfase. Der er ingen ændring i hydrochlorthiazids kinetik efter gentagen dosering, og akkumulation er minimal ved dosering en gang daglig. Mere end 95 % af den absorberede dosis udskilles uændret i urinen. Renal clearance består af passiv filtration og aktiv sekretion i de renale tubuli.

Linearitet

Stigningen i middel-AUC er lineær og dosisproportional i det terapeutiske område.

Særlige populationer

Rasitrio tages en gang dagligt og er et effektivt antihypertensivt middel til behandling af voksne patienter uanset køn, alder, body mass indeks og etnicitet.

Nedsat nyrefunktion

På grund af hydrochlorthiazidkomponenten er Rasitrio kontraindiceret hos patienter med anuri eller stærkt nedsat nyrefunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3). Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 4.2).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Den relative AUC og C_{\max} for aliskiren hos personer med nedsat nyrefunktion lå på mellem 0,8 og 2 gange niveauet hos raske personer efter administration af en enkelt dosis og ved steady state. Disse observerede ændringer korrelerede imidlertid ikke med graden af nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere initialdosen af aliskiren hos patienter med mildt til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Samtidig brug af aliskiren og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg aliskiren viste minimale ændringer i aliskirens farmakokinetik (ændring i C_{\max} på mindre end 1,2 gange; AUC forøget op til 1,6 gange) sammenlignet med tilsvarende raske personer. Tidspunktet for hæmodialyse ændrede ikke signifikant aliskirens farmakokinetik hos ESRD-patienter. Derfor er dosisjustering ikke påkrævet, hvis administration af aliskiren til ESRD-patienter i hæmodialyse skønnes nødvendig. Anvendelse af aliskiren til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion frarådes dog (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion har ikke en signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik.

Som forventet af en forbindelse, der udskilles næsten udelukkende via nyrerne, har nyrefunktionen imidlertid en markant virkning på hydrochlorthiazids kinetik. Ved nedsat nyrefunktion er den gennemsnitlige peak-plasmakonzentration og AUC-værdi for hydrochlorthiazid øget, og udskillelsen i urinen er nedsat. Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er en 3 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion er en 8 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret.

Nedsat leverfunktion

Rasitrio kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til svær leversygdom. Derfor er justering af initialdosen af aliskiren ikke nødvendig hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion.

Der er meget få tilgængelige kliniske data vedrørende amlodipin-administration til patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket medfører et øget AUC på ca. 40-60 %. Der skal derfor udvises forsigtighed over for patienter med nedsat leverfunktion.

Geriatriske patienter

Der foreligger ingen data om systemisk eksponering efter administration af Rasitrio til geriatriske patienter. Når aliskiren gives alene, er AUC for aliskiren hos geriatriske patienter (> 65 år) 50 % højere end hos unge patienter. Tiden til maksimal plasmakoncentration af amlodipin er den samme for ældre og yngre patienter. Der er en tendens til, at amlodipin-clearance aftager, hvilket medfører stigninger i AUC og forlængelse af elimineringshalveringstiden hos geriatriske patienter. Derfor anbefales særlig forsigtighed, når Rasitrio gives til patienter på 65 år og derover og ekstrem forsigtighed overfor patienter på 75 år eller ældre (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Begrænsede data tyder på, at hydrochlorthiazids systemiske clearance er nedsat hos både raske og hypertensive ældre patienter sammenlignet med unge, raske frivillige. Der foreligger ingen specifikke data for effekten af hydrochlorthiazid hos ældre patienter.

Pædiatriske population (under 18 år)

Rasitrios farmakokinetik er ikke undersøgt. Et farmakokinetisk populationsstudie er blevet udført med 74 hypertensive børn i alderen 1 til 17 år (med 34 patienter i alderen 6 til 12 år og 28 patienter i alderen 13 til 17 år), der fik amlodipin mellem 1,25 og 20 mg enten en eller to gange daglig. Hos børn i alderen 6 til 12 år og hos teenagere i alderen 13-17 år var den typiske oral clearance (CL/F) henholdsvis 22,5 og 27,4 l/time hos drenge og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time hos piger. Der er observeret stor inter-individuel variabilitet i eksponering. Der er begrænsede data fra børn under 6 år.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Aliskiren/hydrochlorthiazid og aliskiren/amlodipin

Der er ikke foretaget toksikologiske dyrestudier med Rasitrio alene; kun med de enkelte komponenter.

Toksicitetsprofilerne for aliskiren/hydrochlorthiazid-kombinationen og aliskiren/amlodipin-kombinationen er veldokumenterede i prækliniske undersøgelser. Begge kombinationer tolereredes generelt godt af rotter. Resultaterne af 2- og 13-ugers orale toksicitetsstudier stemte overens med resultaterne for de enkelte komponenter.

Aliskiren

Det karcinogene potentiale blev vurderet i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie af transgene mus. Der blev ikke påvist noget karcinogent potentiale. Der er registreret et tilfælde af adenom i kolon og et tilfælde af adenocarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant. Selvom aliskiren har et kendt irritationspotentiale blev de opnåede sikkerhedsmargener i et studie på raske frivillige forsøgspersoner hos mennesker ved en dosis på 300 mg anset for at være passende ved 9-11 gange baseret på fækale koncentrationer eller 6 gange baseret på koncentrationerne i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karcinogenitetsstudiet hos rotter.

Aliskiren havde ikke noget mutagen potentiale i *in vitro*- og *in vivo*-mutagenicitetsstudierne. Analyserne omfattede *in vitro*-analyser af bakterie- og pattedyrsceller og *in vivo*-vurderinger hos rotter.

Studier af aliskirens reproduktive toksicitet viste ingen tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet ved doser på op til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Fertiliteten og den præ- og postnatale udvikling blev ikke påvirket hos rotter ved doser på op til 250 mg/kg/dag. Doserne hos rotter og kaniner gav en systemisk eksponering, der var henholdsvis 1-4 og 5 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (300 mg).

Sikkerhedsfarmakologistudier afslørede ingen bivirkninger på funktionen af centralnervesystemet og respiratorisk eller kardiovaskulær funktion. Hændelser under gentagen-dosis toksicitetsstudier i dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation eller de forventede farmakologiske effekter af aliskiren.

Amlodipin

Både kliniske og ikke-kliniske sikkerhedsdata for amlodipin er veletableret.

Reproduktionstoksikologi

Reproduktionsstudier med rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødsel og nedsat overlevelse af afkommet ved doser ca. 50 gange højere end de maksimalt anbefalede doser til mennesker baseret på mg/kg.

Nedsat fertilitet

Der sås ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) ved doser op til 10 mg/kg/dag (8 gange* den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 10 mg baseret på mg/m²). I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage med en dosis sammenlignelig med doser til mennesker baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma, nedsat spermdensitet samt nedsat antal modne spermatiser og Sertoliceller.

Karcinogenicitet, mutagenicitet

I studier med rotter og mus, der fik amlodipin i foderet i to år ved koncentrationer beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg, sås ingen tegn på karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus lig med og for rotter 2 gange* den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg baseret på mg/m²) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter.

Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger på hverken gen- eller kromosomniveau.

*Baseret på en patient på 60 kg

Hydrochlorthiazid

Prækliniske evalueringer, der støtter administrationen af hydrochlorthiazid til mennesker, omfattede *in vitro*- genotoksicitetsanalyser og reproduktionstoksicitets- og carcinogenicitetsstudier af gnavere. Omfattende kliniske data er tilgængelige for hydrochlorthiazid, og disse er afspejlet i de relevante afsnit.

Hydrochlorthiazid havde ingen uønskede virkninger på fertiliteten hos mus og rotter af begge køn i studier, hvor disse arter via deres kost blev eksponeret for doser på op til henholdsvis 100 og 4 mg/kg/dag forud for parring og gennem hele drægtighedsperioden. Disse doser hydrochlorthiazid til mus og rotter repræsenterer henholdsvis 19 og 1,5 gange den maksimale dosis, der anbefales til mennesker baseret på mg/m². (Beregningerne forudsætter en oral dosis på 25 mg/dag og en patient på 60 kg).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talcum
Rød jernoxid (E 172)
Sort jernoxid (E 172)
Gul jernoxid (E 172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) – Alu-kalenderblister:
2 år

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) - Alu-blister:
2 år

PA/Alu/PVC - Alu kalenderblister:
18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) – Alu-kalenderblister:
Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 56, 98 tabletter.

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) - Alu-blister:
Enkeltpakninger indeholdende 30, 90 tabletter.
Enkelt-dosispakning (perforeret enkelt-dosisblister) indeholdende 56x1 tabletter.
Enkelt-doserede multipakninger (perforeret enkelt-dosisblister) indeholdende 98x1 tabletter
(2 pakninger af 49x1).

PA/Alu/PVC - Alu kalenderblister:
Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 56 tabletter.
Multipakninger indeholdende 98 tabletter (2 pakninger af 49)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/730/025-036

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. november 2011

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 10 mg amlodipin (som besylat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lys rød, konveks, oval filmovertrukket tablet med facetslebne kanter præget med "IIIU" på den ene side og "NVR" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rasitrio er indiceret til behandling af essentiel hypertension som erstatningsterapi til voksne patienter, hvis blodtryk er tilstrækkeligt behandlet med en kombination af aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid, givet samtidigt på samme dosisniveau som i kombinationen.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Rasitrio er én tablet daglig.

Patienter, der får aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid som separate tabletter, der gives sideløbende på samme tid på dagen, kan skiftes over til en kombinationstablet af Rasitrio, der indeholder de samme komponentdoser.

Den faste dosiskombination må kun anvendes, når en stabil virkning af monokomponenttablette, der gives sideløbende, er etableret efter dosistitrering. Dosis bør individualiseres og skal justeres i henhold til patientens kliniske respons.

Særlige populationer

Ældre patienter på 65 år eller derover

Der er beviser for en øget risiko for bivirkninger relateret til hypotension hos patienter på 65 år eller ældre behandlet med Rasitrio. Der skal derfor udvises særlig forsigtighed, når Rasitrio administreres til patienter på 65 år eller derover.

Til denne patientgruppe er den anbefalede initialdosis af aliskiren 150 mg. Hos størstedelen af de ældre patienter er der ikke set klinisk relevant ekstra blodtryksreduktion ved at øge dosis til 300 mg.

Ældre patienter på 75 år eller derover

Der er meget begrænsede data tilgængelige for brug af Rasitrio til patienter på 75 år eller ældre (se pkt. 5.2). Brugen af Rasitrio til patienter på 75 år eller ældre skal begrænses til de patienter, hvis blodtryksskontrol er fastlagt for den frie kombination af aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid givet samtidigt uden tilhørende sikkerhedsproblemer, specielt hypotension. Der anbefales ekstrem forsigtighed, inklusive hyppigere monitorering af blodtryk (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationsrate (GFR) på henholdsvis 89-60 ml/min/1,73 m² og 59-30 ml/min/1,73 m²) (se pkt 4.4 og 5.2). På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er, Rasitrio kontraindiceret til patienter med anuri og til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Samtidig brug af Rasitrio og angiotensin-II receptorblokkere (ARB) eller angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Rasitrio er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion. Der skal udvises forsigtighed ved behandling med Rasitrio hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion og hos patienter med progressiv leversygdom. Der er ikke fastsat en anbefalet dosis for amlodipin til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Rasitrios sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele med lidt vand. Rasitrio bør tages med et let måltid én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Grapefrugtjuice må ikke tages sammen med Rasitrio (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, over for andre dihydropyridinderivater eller over for andre sulfonamid-afledte stoffer.
- Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.
- Arveligt eller idiopatisk angioødem.
- 2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriæmi, hyperkalcæmi, symptomatisk hyperurikæmi og refraktorisk hypokaliæmi.
- Stærkt nedsat leverfunktion.
- Samtidig brug af aliskiren med ciclosporin eller itraconazol, to yderst potente P-glykoprotein-(P-gp)-hæmmere, eller andre potente P-gp-hæmmere (fx. quinidin), er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
- Anvendelse af aliskiren sammen med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).
- Svær hypotension.
- Shock (inklusive kardiogen shock).
- Obstruktion af venstre ventrikels udløb (fx høj grad af aortastenose).
- Hæmodynamisk ustabil hjertesvigt efter akut myokardie infarkt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

I tilfælde af alvorlig og vedvarende diarré bør Rasitrio seponeres (se pkt. 4.8).

Som med andre antihypertensive lægemidler kan kraftig sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom resultere i et myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Symptomatisk hypotension forekom hyppigere hos patienter med ukompliceret hypertension, der blev behandlet med Rasitrio, end hos patienter, der blev behandlet med kombinationerne aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorthiazid eller amlodipin/hydrochlorthiazid.

Overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid kan forekomme, men ses hyppigst hos patienter med allergi eller astma.

Systemisk lupus erythematosus

Det er rapporteret, at thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forværre eller aktivere systemisk lupus erythematosus.

Amlodipins sikkerhed og effekt ved hypertensiv krise er ikke klarlagt.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er rapporteret hypotension, syncope, apopleksi, hyperkalæmi og ændringer i nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) hos følsomme patienter, specielt ved anvendelse af flere lægemidler, der påvirker dette system (se pkt. 5.1). Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved kombination af aliskiren med en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer eller en angiotensin-II receptorblokker (ARB) frarådes. Blodtryk, nyrefunktion og elektrolytter skal monitoreres tæt, hvis samtidig administration vurderes at være absolut nødvendig.

Anvendelse af aliskiren i kombination med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Geriatriske patienter på 65 år og derover

Der skal udvises særlig forsigtighed, når Rasitrio administreres til patienter på 65 år eller ældre. Symptomatisk hypotension forekom hyppigere hos patienter med ukompliceret hypertension, der blev behandlet med Rasitrio, end hos patienter, der blev behandlet med kombinationerne aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorthiazid eller amlodipin/hydrochlorthiazid. Patienter på 65 år eller derover er mere udsatte overfor hypotensionrelaterede bivirkninger ved behandling med Rasitrio (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.1).

Geriatriske patienter på 75 år og derover

Der er meget begrænset effekt- og sikkerhedsdata tilgængeligt for brug af Rasitrio til patienter på 75 år eller ældre. Der anbefales ekstrem forsigtighed, inklusive hyppigere monitorering af blodtryk (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Hjertesvigt

Calciumantagonister, inklusive amlodipin, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjertesvigt, da de kan øge risikoen for nye kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Der er ingen tilgængelige data med hensyn til mortalitet og morbiditet for Rasitrio til patienter med hjertesvigt (se pkt. 5.1).

Der skal udvises forsigtighed, når aliskiren anvendes til patienter med hjertesvigt, der behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

Risiko for symptomatisk hypotension

Symptomatisk hypotension kan forekomme hos patienter i behandling med Rasitrio i følgende tilfælde:

- Patienter med markant væskemangel eller patienter med natriummangel (fx patienter, der får høje doser diuretika) eller
- Anvendelse af aliskiren sammen med andre stoffer, der virker på RAAS.

Væske- og natriummangel bør korrigeres før administration af Rasitrio, eller behandlingen skal indledes under nøje klinisk overvågning.

Elektrolytforstyrrelse

Behandling med Rasitrio bør kun påbegyndes efter korrektion af hypokaliæmi og eventuel samtidigt forekommende hypomagnesiæmi. Tiaziddiuretika kan forårsage nyt tilfælde af hypokaliæmi eller forværre allerede eksisterende hypokaliæmi. Thiaziddiuretika bør administreres med forsigtighed til patienter med risiko for øget kaliumtab, fx med salttabende nefropati eller prerenal (kardiogen) nedsættelse af nyrefunktionen. Hvis der opstår hypokaliæmi under behandling med hydrochlorthiazid, bør Rasitrio seponeres, indtil stabil kaliumbalance er genoprettet.

Hypokaliæmi kan udvikle sig ved brug af thiaziddiuretika. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, hos patienter, der oplever kraftig diurese, hos patienter, der har mangelfuld oral indtagelse af elektrolytter, og hos patienter, der samtidigt modtager behandling med kortikosteroider eller adrenocorticotropt hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Omvendt er der efter markedsføringen set stigning i serumkalium med aliskiren: denne stigning kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, der virker på RAAS, eller ved samtidig brug af non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktionen inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Anvendelse af aliskiren i kombination med ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.5 og 4.8).

Thiaziddiuretika kan forårsage hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose og forværre allerede eksisterende hyponatriæmi. Der er set tilfælde af hyponatriæmi, som var ledsaget af neurologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati). Behandling med hydrochlorthiazid bør først initieres efter korrektion af allerede eksisterende hyponatriæmi. Hvis svær eller pludselig hyponatriæmi opstår under behandling med Rasitrio, bør behandlingen seponeres, indtil natriumbalancen er normaliseret.

Elektrolytbalancen, især kalium, natrium og magnesium, bør monitoreres regelmæssigt hos alle patienter, der får thiaziddiuretika.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en intermitterende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendt forstyrrelse i calciummetabolismen. Rasitrio er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Rasitrio skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium-niveauet bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Der er intet, der tyder på, at Rasitrio ville reducere eller forhindre diuretikainduceret hyponatriæmi. Chloridmangel er generelt mild og kræver normalt ingen behandling.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Thiaziddiuretika kan forårsage azotæmi hos patienter med kronisk nyresygdom. Når Rasitrio anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales regelmæssig monitorering af serum-elektrolytter herunder kalium, samt serum-kreatinin og serum-urinsyre. Der foreligger ingen data om hypertensive patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinder og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos mænd og/eller en skønnet glomerulær filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertension. Rasitrio er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller anuri (se pkt. 4.2 og 4.3). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Som for andre lægemidler, der virker på RAAS, skal der udvises forsigtighed, når Rasitrio gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion som hypovolæmi (fx pga. blodtab, alvorlig eller vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse, diabetes mellitus eller nyrelidelse. Samtidig brug af aliskiren og ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akut nyresvigt, som var reversibel ved seponering af behandlingen, er efter markedsføring rapporteret hos risikopatienter, som fik aliskiren. Hvis der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Der er ingen erfaringer med brug af Rasitrio til patienter, som for nylig har gennemgået en nyretransplantation; der skal derfor udvises forsigtighed over for disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Rasitrio kontraindiceret til hypertensive patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2). Der skal udvises forsigtighed, hvis Rasitrio administreres til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Halveringstiden af amlodipin er forlænget og AUC større hos patienter med nedsat leverfunktion; der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed, når amlodipin anvendes til patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Metaboliske og endokrine virkninger

Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan ændre glucosetolerancen og forhøje serumkoncentrationen af kolesterol og triglycerider og af urinsyre. Hos diabetespatienter kan dosisjustering af insulin og orale antidiabetika være påkrævet under behandling med Rasitrio. Samtidig brug af Rasitrio og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Rasitrio kontraindiceret ved symptomatisk hyperurikæmi (se pkt. 4.3). Hydrochlorthiazid kan muligvis øge serumurinsyre på grund af nedsat urinsyreclearance og udløse eller forværre hyperurikæmi, ligesom det kan forårsage arthritis urica hos følsomme patienter.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en tilbagevendende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendt forstyrrelse i calciummetabolismen. Rasitrio er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Rasitrio skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Nyrearteri stenose

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af Rasitrio til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteri stenose eller brug af Rasitrio til patienter med stenose i en enkelt nyre. Der er dog ligesom for andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteri stenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt, skal behandlingen afbrydes.

Anafylaktiske reaktioner og angioødem

Der er set anafylaktiske reaktioner under behandling med aliskiren efter markedsføring (se pkt. 4.8). Som ved andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, er angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge), blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren.

Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde optrådt efter brug af anden medicin, der kan forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-receptorblokkere) (se pkt. 4.8).

Efter markedsføring er der set angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er (se pkt. 4.8).

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter disponeret for allergi.

Patienter med angioødem i anamnesen kan have en øget risiko for angioødem under behandling med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Der skal derfor udvises forsigtighed, når aliskiren ordineres til patienter med angioødem i anamnesen, og disse patienter skal følges tæt under behandlingen, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis anafylaktiske reaktioner eller angioødem opstår, skal Rasitrio seponeres med det samme, og der skal iværksættes relevant behandling og monitorering, indtil komplet og vedvarende ophævelse af tegn og symptomer er indtrådt. Patienter skal informeres om at kontakte læge, hvis de udvikler tegn på allergiske reaktioner, specielt vejrtrækningsproblemer eller synkebesvær, hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber eller tunge. Hvis tunge, glottis eller svælg er involveret, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at opretholde frie luftveje.

Lysfølsomhed

Der er rapporteret lysfølsomhedsreaktioner ved behandling med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis der opstår lysfølsomhedsreaktioner under behandlingen med Rasitrio, anbefales det at seponere behandlingen. Hvis genoptagelse af behandling med diuretika skønnes nødvendig, anbefales det at beskytte eksponerede områder mod sol og kunstig UVA.

Akut lukketvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, er blevet relateret til en idiosynkratisk reaktion, som kan resultere i akut forbigående myopi og akut lukketvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut nedsat syn og øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet lukketvinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er seponering af hydrochlorthiazid så hurtigt som muligt. Det kan være nødvendigt at overveje prompte medicinsk eller kirurgisk behandling, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut lukketvinklet glaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Information om interaktioner med Rasitrio

En farmakokinetisk analyse af en patientpopulation med hypertension tydede ikke på klinisk relevante ændringer i steady state-eksponeringen (AUC) og C_{\max} for aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid sammenlignet med de tilsvarende behandlinger med to præparater.

Lægemidler, som påvirker serumkalium: Hydrochlorthiazids kaliumudtømmende virkning dæmpes ved aliskirens kaliumbesparende virkning. Denne virkning af hydrochlorthiazid på serumkalium ville imidlertid forventes at blive gjort mere virkningsfuld af andre lægemidler forbundet med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, afføringsmidler, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin (G-penicillin), salicylsyrederivater). Omvendt, kan samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID'er eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin) medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig. Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser: Regelmæssig overvågning af serumkalium anbefales, når Rasitrio administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (fx digitalisglykosider, antiarytmika).

Non-steroide-anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), acetylsalicylsyre og ikke-selektive NSAID: Som for andre stoffer, der påvirker renin-angiotensin-systemet, kan NSAID reducere aliskirens antihypertensive effekt. NSAID kan også svække hydrochlorthiazids diuretiske og antihypertensive effekt.

Hos visse patienter med svækket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan administration af aliskiren og hydrochlorthiazid sammen med NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktion, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Anvendelse af Rasitrio sammen med et NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

Information om interaktioner med aliskiren

Kontraindiceret (se pkt. 4.3)

- *Dobbelt RAAS-blokade*

Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Potente P-glykoprotein (gp)-hæmmere*

Et interaktionsstudie med raske personer, hvor dosis blev administreret en gang, viste, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger C_{\max} af 75 mg aliskiren cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for højere aliskirendoser. Hos raske personer øger itraconazol (100 mg) AUC og C_{\max} af aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 gange og 5,8 gange. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Anbefales ikke (se pkt. 4.2)

- *Grapefrugtjuice*

Indtagelse af grapefrugtjuice sammen med aliskiren resulterede i en reduktion i AUC og C_{\max} for aliskiren. Indtagelse sammen med 150 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 61 %, og indtagelse sammen med 300 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 38 %. Det er sandsynligt, at denne reduktion skyldes hæmning af organisk anion-transport-poly-peptid-medieret optagelse af aliskiren, forårsaget af grapefrugtjuice i mave-tarm-kanalen. På grund af risiko for terapivigt bør grapefrugtjuice ikke tages sammen med Rasitrio.

Forsigtighed ved samtidig brug

- Interaktioner med P-gp

I prækliniske studier er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste efflukssystem involveret i aliskirens intestinale absorption og biliære udskillelse. Rifampicin, som er en P-gp-induktor, nedsatte aliskirens biotilgængelighed med omkring 50 % i et klinisk studie. Andre induktorer af P-gp (prikbladet perikum) kan derfor muligvis nedsætte aliskirens biotilgængelighed. Selvom det ikke er blevet undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer optagelsen af et stort udvalg af substrater i væv, og P-gp kan øge væv:plasma-koncentrationsforholdet. Derfor kan P-gp-induktorer muligvis øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for lægemiddelinteraktioner ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af denne transportørs hæmningsgrad.

- Moderate P-gp-hæmmere

Administration af ketoconazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Ændring af aliskirens plasmaniveau ved tilstedeværelse af ketoconazol eller verapamil forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste, anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolerede i kontrollerede kliniske studier. Prækliniske studier tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den biliære udskillelse. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med ketoconazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hæmmere (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- Lægemidler, som påvirker serumkalium

Samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin), kan medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig. Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- Furosemid og torasemid

Samtidig oral administration af aliskiren og furosemid havde ingen effekt på aliskirens farmakokinetik, men reducerede eksponeringen af furosemid med 20-30 % (effekten af aliskiren på furosemid, administreret intramuskulært eller intravenøst, er ikke blevet undersøgt). Efter gentagne furosemiddoser (60 mg/dag) administreret samtidig med aliskiren (300 mg/dag) til patienter med hjertesvigt, var udskillelsen af natrium i urinen og urinvoluminet reduceret med henholdsvis 31 % og 24 % i de første 4 timer, sammenlignet med furosemid alene. Gennemsnitsvægten af patienter i samtidig behandling med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var højere end vægten af patienter behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Der blev observeret mindre ændringer i furosemids farmakokinetik og effekt ved aliskiren 150 mg/dag.

De kliniske data indikerede ikke, at der blev anvendt højere doser af torasemid ved samtidig behandling med aliskiren. Den renale udskillelse af torasemid vides at være medieret af organisk anion-transportere (OAT). Aliskiren udskilles minimalt gennem nyrerne, og kun 0,6 % af aliskirendosis genfindes i urinen efter oral administration (se pkt. 5.2). Aliskiren kan dog potentielt reducere plasmakoncentrationen af torasemid ved at interferere med absorptionsprocessen, da aliskiren er vist at være substrat for det organisk anion-transporterende polypeptid 1A2 (OATP1A2) (se interaktion med hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)).

Hos patienter, der behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid, anbefales det derfor at monitorere virkningen af furosemid eller torasemid ved initiering og justering af furosemid-, torasemid- eller aliskirenbehandling for at undgå ændringer i det ekstracellulære væskevolumen og potentielle situationer med volumen-overload (se pkt. 4.4).

- *Warfarin*

Effekten af aliskiren på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

- *Fødeindtagelse*

Måltider (med højt eller lavt fedtindhold) reducerer absorptionen af aliskiren betragteligt (se pkt. 4.2).

Ingen interaktioner

- Stoffer, som er undersøgt i kliniske farmakokinetiske studier med aliskiren inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydrochlortiazid. Der er ikke identificeret nogen interaktioner.
- Administration af aliskiren sammen med enten metformin (↓28 %), amlodipin (↑29 %) eller cimetidin (↑19 %) resulterede i ændring af C_{max} eller AUC for aliskiren på mellem 20 % og 30 %. Ved administration sammen med atorvastatin steg AUC og C_{max} for aliskiren ved *steady state* med 50 %. Samtidig administration af aliskiren havde ingen signifikant indvirkning på atorvastatins, metformins eller amlodipins farmakokinetik. Dosisjustering af aliskiren eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.
- Aliskiren kan nedsætte biotilgængeligheden af digoxin og verapamil i let grad.

- *Interaktioner med CYP*

Aliskiren hæmmer ikke CYP-isoenzymet (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke, at aliskiren påvirker den systemiske eksponering af stoffer, som hæmmer, inducerer eller metaboliseres af disse enzymer. Aliskiren metaboliseres minimalt af CYP-enzymet. Derfor forventes ingen interaktioner på grund af hæmning eller induktion af CYP-isoenzymet. CYP3A4-hæmmere påvirker dog ofte også P-gp. Øget aliskiren-eksponering ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere, som også hæmmer P-gp, kan derfor forventes (se også P-glycoprotein interaktioner i pkt. 4.5).

- *P-gp-substrater og svage P-gp-hæmmere*

Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og C_{max} for aliskiren øget med 50 % ved *steady state*. I forsøgsdyr er det blevet vist, at P-gp har stor indflydelse på aliskirens biotilgængelighed. Inducere af P-gp (perikon, rifampicin) kan derfor nedsætte biotilgængeligheden af aliskiren.

- *Hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)*

Prækliniske studier tyder på, at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Der er derfor risiko for interaktion mellem hæmmere af OATP og aliskiren, hvis de administreres samtidigt (se interaktion med grapefrugtjuice).

Information om interaktioner med amlodipin

Andre lægemidlers virkning på amlodipin

Forsigtighed ved samtidig brug

- *CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som fx erythromycin og clarithromycin samt verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakoncentration. Det kliniske udtryk af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.

- *CYP3A4-inducere*

Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af CYP3A4-induktorer på amlodipin. Samtidig administration af CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, perikon) kan medføre lavere plasmakoncentration af amlodipin. Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af amlodipin og CYP3A4-induktorer.

- *Grapefrugtjuice*

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden kan øges hos nogen patienter, hvilket kan resultere i en øget blodtryks-sænkende effekt.

- *Dantrolen (infusion)*

Hos dyr er der set letal ventrikelflimren og kardiovaskulært kollaps i forbindelse med hyperkaliæmi efter indgift af verapamil og dantrolen i.v. Grundet risiko for hyperkaliæmi anbefales det, at samtidig indgift af calciumantagonister, såsom amlodipin, undgås hos patienter mistænkt for eller i behandling for malign hypertermi.

Amlodipins virkning på andre lægemidler

- Amlodipins blodtryks-sænkende virkning øger den blodtryks-sænkende virkning af andre antihypertensive lægemidler.

- Samtidig administration af gentagne doser af 10 mg amlodipin sammen med 80 mg simvastatin resulterede i en 77 % stigning i eksponeringen for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det anbefales at begrænse dosis af simvastatin til 20 mg dagligt til patienter, som er i behandling med amlodipin.

Ingen interaktioner

- I kliniske interaktionsstudier påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciclosporin.

Information om interaktioner med hydrochlorthiazid

Ved samtidig administration kan følgende lægemidler interagere med thiazid-diuretika:

Ikke anbefalet

- *Lithium*

Lithiums nyreclearance nedsættes af thiazider, derfor kan risikoen for lithiumtoksicitet øges med hydrochlorthiazid. Kombinationen af lithium og hydrochlorthiazid anbefales ikke. Hvis denne kombination viser sig at være væsentlig, anbefales nøje monitorering af serumlithiumniveauet under samtidig brug.

Forsigtighed nødvendig ved samtidig brug

- *Alkohol, barbiturater og narkosemidler*

Administration af thiazid-diuretika samtidig med andre midler, som også har en blodtryks-sænkende virkning (fx ved at reducere aktiviteten i det sympatiske centralnervesystem eller ved direkte vasodilatation) kan forstærke ortostatisk hypotension.

- *Amantadin*

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin.

- *Antidiabetika (fx insulin og orale midler)*

Thiazider kan ændre glucosetolerancen. Det kan være nødvendigt at justere dosis af antidiabetika (se pkt. 4.4). Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktatacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt forårsaget af hydrochlorthiazid.

- *Antikolinerge lægemidler og andre lægemidler, som påvirker den gastrointestinale motilitet*

Antikolinerge midler (fx atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazidtypen, tilsyneladende ved at reducere den gastrointestinale motilitet og mavetømnings-hastigheden. Omvendt forventes det, at prokinetiske stoffer som cisaprid kan nedsætte biotilgængeligheden af thiazid-diuretika.

- *Lægemidler, der anvendes til behandling af arthrits urica*
Dosisjustering af urikosuriske lægemidler kan være nødvendig, da hydrochlorthiazid kan øge serumurinsyre. En øget dosis af probenecid- eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.
- *Lægemidler, som kan forårsage torsades de pointes*
På grund af risiko for hypokaliæmi bør hydrochlorthiazid gives med forsigtighed sammen med lægemidler, der kan forårsage torsades de pointes især Klasse Ia- og Klasse III-antiarytmika og visse antipsykotika.
- *Lægemidler der påvirker serumnatrium*
Den hyponatriæmiske virkning af diuretika kan forstærkes ved samtidig administration af lægemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika osv. Forsigtighed skal iagttages ved langtidsbehandling med disse lægemidler.
- *Betablokkere og diazoxid*
Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt.
- *Ionbytterresiner*
Absorptionen af thiaziddiuretika inklusive hydrochlorthiazid nedsættes af colestyramin og colestipol. Dette kan resultere i en sub-terapeutisk effekt af thiaziddiuretika. Forskydning af doseringen af hydrochlorthiazid og anionbytterresin således, at hydrochlorthiazid gives mindst 4 timer før eller 4-6 timer efter indgift af anionbytterresin, kan dog muligvis minimere interaktionen.
- *D-vitamin og calciumsalte*
Administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, sammen med D-vitamin eller calciumsalte kan forstærke stigningen i serumcalcium. Samtidig brug af thiaziddiuretika kan medføre hyperkalcæmi hos patienter, som er prædisponerede for hyperkalcæmi (fx hyperparathyroidisme, maligne sygdomme eller D-vitamin-medierede forhold) ved at øge den tubulære reabsorption af calcium.
- *Ikke-depolariserende muskelrelaksantia*
Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af perifert virkende skeletmuskelrelaksantia såsom curarederivater.
- *Cytotoksiske midler*
Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive virkning.
- *Digoxin og andre digitalisglykosider*
Thiazid-induceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi fremmer start af digitalis-inducerede hjertearytmier (se pkt. 4.4).
- *Methyldopa*
Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som er opstået ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa.
- *Kontraststoffer med iod*
I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparat. Patienterne skal rehydreres før administrationen.

- *Karkontraherende aminer (fx noradrenalin, adrenalin)*

Hydrochlorthiazid kan hæmme virkningen af karkontraherende pressoraminer såsom noradrenalin. Den kliniske betydning heraf er usikker og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontrasektion til mænd og kvinder

Læger, som ordinerer Rasitrio, bør rådgive kvinder i den fertile alder om den potentielle risiko under graviditet. Et skift til en passende hypertensionsbehandling skal ske inden planlagt graviditet, da Rasitrio ikke må anvendes af kvinder, som planlægger at blive gravide.

Graviditet

Der foreligger ikke data om brugen af aliskiren hos gravide kvinder. Aliskiren var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, associeres med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte. Aliskiren bør, som andre lægemidler, der virker direkte på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten og er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amlodipins sikkerhed ved human graviditet er ikke fastslået. Reproduktionsstudier i rotter har ikke vist toksicitet bortset fra udsat fødselstidspunkt og forlænget varighed af fødsel ved doser 50 gange større end den maksimale anbefalede dosis til human brug (se pkt. 5.3). Brug under graviditet anbefales kun, når der ikke er et mere sikkert alternativ, og når sygdommen er en større risiko for moderen og fosteret.

Erfaringerne med hydrochlorthiazid under graviditet, særligt i første trimester, er begrænsede. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid krydser placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brug i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale virkninger såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes ved graviditetsødem, gestational hypertension eller præeklamsi på grund af risiko for nedsat plasmavolumen og placentar hypoperfusion uden gavnlige effekt på tilstanden.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder, undtagen i sjældne situationer, hvor anden behandling ikke kan anvendes.

Rasitrio bør ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten. Rasitrio er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Rasitrio således seponeres omgående.

Amning

Det er ukendt, om aliskiren og/eller amlodipin udskilles i human mælk. Aliskiren udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen.

Brug af Rasitrio frarådes under amning. Hvis Rasitrio anvendes under amning, bør dosis holdes så lav som muligt.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data vedrørende påvirkning af fertiliteten ved brug af Rasitrio.

Der er rapporteret om reversible biokemiske ændringer i spermatozoers hoveder hos visse patienter, som blev behandlet med calciumantagonister. De kliniske data er utilstrækkelige til at afklare amlodipins potentielle virkning på fertiliteten. Et rottestudie viste påvirkning af fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Rotters fertilitet var upåvirket ved doser op til 250 mg/kg/dag aliskiren og 4 mg/kg/dag hydrochlorthiazid (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner, skal man imidlertid være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed under behandlingen med Rasitrio.

Amlodipin kan have indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad. Hvis patienter, der får amlodipin, lider af svimmelhed, sløvhed, hovedpine, træthed eller kvalme kan evnen til at reagere være nedsat.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid-kombination

Rasitrios sikkerhedsprofil vist herunder er baseret på kliniske studier udført med Rasitrio og de kendte sikkerhedsprofiler for de individuelle komponenter, aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid. Der er begrænset sikkerhedsinformation for Rasitrio til patienter på 75 år og ældre.

Den hyppigste bivirkning set med Rasitrio er hypotension og svimmelhed. Bivirkningerne, der tidligere er indberettet for en af de individuelle komponenter i Rasitrio (aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid), og præsenteret i de respektive afsnit for de individuelle komponenter kan forekomme med Rasitrio.

Liste over bivirkninger i tabelform:

Bivirkningerne for aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid er opstillet efter frekvens med den hyppigste først ved anvendelse af følgende definition: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Information om Rasitrio

| | |
|--|---------------|
| Nervesystemet | |
| Almindelig: | Svimmelhed |
| Vaskulære sygdomme | |
| Almindelig: | Hypotension |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Almindelig: | Perifert ødem |

Perifert ødem er en kendt, dosisafhængig bivirkning ved amlodipin, og er også indberettet ved behandling med aliskiren efter markedsføring. Forekomsten af perifert ødem med Rasitrio i et kortsigtet, dobbelt aktivt kontrolleret studie var 7,1 %, mens forekomsten var henholdsvis 8,0 %, 4,1 % og 2,0 % med kombinationerne aliskiren/amlodipin, amlodipin/hydrochlorthiazid og aliskiren/hydrochlorthiazid.

Forekomsten af potentielt hypotensionrelaterede bivirkninger i et kortvarigt, aktivt kontrolleret studie var 4,9 % med Rasitrio mod op til 3,7 % med kombinationer af to præparater. Hos patienter ≥ 65 år var forekomsten 10,2 % med Rasitrio mod op til 5,4 % med kombinationer af to præparater.

Yderligere information om de individuelle komponenter

Andre bivirkninger, som tidligere er indberettet for de individuelle komponenter kan også opstå for Rasitrio, selv, hvor de ikke er set i kliniske studier.

Aliskiren

Alvorlige bivirkninger omfatter anafylaktiske reaktioner og angioødem, som efter markedsføring er blevet rapporteret med frekvensen sjældent (mindre end 1 tilfælde ud af 1.000 patienter). Den hyppigste bivirkning er diarré.

Liste over bivirkninger i tabelform:

De kendte bivirkninger ved aliskiren er præsenteret i tabellen herunder ved brug af de samme konventioner, som tidligere er beskrevet for faste kombinationer.

| | |
|--|---|
| Immunsystemet | |
| Sjældent: | Anafylaktisk reaktion, overfølsomhedsreaktioner |
| Hjerte | |
| Almindelig: | Svimmelhed |
| Ikke almindelig: | Palpitationer, perifert ødem |
| Vaskulære sygdomme | |
| Ikke almindelig: | Hypotension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Ikke almindelig: | Hoste |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Almindelig: | Diarré |
| Lever og galdeveje | |
| Ikke kendt: | Leverforstyrrelser, gulsot, hepatitis, leversvigt** |
| Hud og subkutane væv | |
| Ikke almindelig: | Svære kutane bivirkninger inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), bivirkninger fra mundslimhinden, udslæt, kløe, urticaria |
| Sjældent: | Angioødem, erytem |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Almindelig: | Artralgi |
| Nyrer og urinveje | |
| Ikke almindelig: | Akut nyresvigt, nedsat nyrefunktion |
| Undersøgelser | |
| Almindelig: | Hyperkaliæmi |
| Ikke almindelig: | Forhøjede leverenzzymer |
| Sjældent: | Fald i hæmoglobinværdi, fald i hæmatokritværdi, forhøjet blodkreatinin |

*Isolerede tilfælde af leverforstyrrelser med kliniske symptomer og laboratorie-dokumentation for mere markant leverdysfunktion.

**Inklusive et tilfælde af 'fulminant leversvigt', der er rapporteret post-marketing, og hvor en kausal sammenhæng med aliskiren ikke kan udelukkes.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger:

Overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og angioødem er forekommet under behandling med aliskiren.

I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem og overfølsomhedsreaktioner sjældent under behandling med aliskiren og med tilsvarende hyppighed som placebo eller komparator.

Tilfælde af angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) er også rapporteret efter markedsføring. Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af anden medicin, der er kendt for at forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (ACE-hæmmere eller ARB'er).

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er.

Der er også blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner efter markedsføring (se pkt. 4.4).

Ved tegn tydende på en overfølsomhedsreaktion/angioødem (specielt besvær med vejrtrækning eller synkning, udslæt, kløe, urticaria eller hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber og/eller tunge, svimmelhed) skal patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret artralgi. I nogle tilfælde opstod dette som en del af en overfølsomhedsreaktion.

Efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4).

Undersøgelser: I kontrollerede kliniske studier blev klinisk relevante ændringer i standardlaboratorieparametre i få tilfælde associeret med administration af aliskiren. I kliniske studier af hypertensive patienter havde aliskiren ingen klinisk signifikant virkning på total kolesterol, HDL-kolesterol, fastende triglycerider, fastende glukose eller urinsyre.

Hæmoglobin og hæmatokritværdi: Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også for andre lægemidler, som virker på RAAS, fx ACE-hæmmere og ARB'er.

Serumkalium: Der er set stigning i serumkalium med aliskiren, og den kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, som virker på RAAS, eller af NSAID'er. Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktion inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Kombination af aliskiren og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og tilrådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Pædiatrisk population: Baseret på de begrænsede sikkerhedsdata, der er tilgængelige fra et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 hypertensive børn i alderen 6-17 år, forventes frekvensen, typen og alvorligheden af bivirkninger hos børn at svare til det, der ses hos hypertensive voksne. Som for andre RAAS-hæmmere er hovedpine en almindelig bivirkning hos børn, der behandles med aliskiren.

Amlodipin

| | |
|--------------------------------|---------------------------|
| Blod og lymfesystem | |
| Meget sjælden: | Leukopeni, trombocytopeni |
| Immunsystemet | |
| Meget sjælden: | Allergisk reaktion |
| Metabolisme og ernæring | |
| Meget sjælden: | Hyperglykæmi |

| | |
|--|--|
| Psykiske forstyrrelser | |
| Ikke almindelig: | Søvnløshed, humørsvingninger (inklusive angst), depression |
| Sjælden: | Forvirring |
| Nervesystemet | |
| Almindelig: | Somnolens, hovedpine (især i begyndelsen af behandling) |
| Ikke almindelig: | Tremor, smagsforstyrrelser, synkope, hypoæstesi, paræstesi |
| Meget sjælden: | Hypertoni, perifert neuropati |
| Øjne | |
| Ikke almindelig: | Synsforstyrrelser (inklusive dobbeltsyn) |
| Øre og labyrint | |
| Ikke almindelig: | Tinnitus |
| Hjerte | |
| Almindelig: | Hjertebanken |
| Meget sjælden: | Myokardie infarkt, arytmie (inklusive bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer) |
| Vaskulære sygdomme | |
| Almindelig: | Rødmen |
| Meget sjælden: | Vaskulitis |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Ikke almindelig: | Dyspnø, rhinitis |
| Meget sjælden: | Hoste |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Almindelig: | Mavesmerter, kvalme |
| Ikke almindelig: | Opkastning, dyspepsi, ændrede afføringsvaner (inklusive diarré og forstoppelse), mundtørhed |
| Meget sjælden: | Pankreatitis, gastritis, gingival hyperplasi |
| Lever og galdeveje | |
| Meget sjælden: | Hepatitis, gulsot, forhøjede leverenzymsværdier (mest i forbindelse med kolestase) |
| Hud og subkutane væv | |
| Ikke almindelig: | Alopeci, purpura, misfarvning af huden, hyperhidrose, pruritus, udslæt, eksantem |
| Meget sjælden: | Angiødem, erythema multiforme, urticaria, exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom, Quincks ødem, lysfølsomhed |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Almindelig: | Hævede ankler |
| Ikke almindelig: | Artralgi, myalgi, muskelsmerter, rygsmerte |
| Nyrer og urinveje | |
| Ikke almindelig: | Vandladningsproblemer, nykturi, øget vandladningsfrekvens |
| Det reproduktive system og mammae | |
| Ikke almindelig: | Impotens, gynækomasti |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Almindelig: | Ødem, træthed |
| Ikke almindelig: | Brystsmerter, asteni, smerte, utilpashed |
| Undersøgelser | |
| Ikke almindelig: | Vægtøgning, vægttab |

Der er set enkelte tilfælde af ekstrapyramidale symptomer.

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid er blevet ordineret i stor udstrækning i mange år, ofte i højere dosis end indholdet i Rasitrio. Følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos patienter behandlet med thiazid-diuretika alene, inklusive hydrochlorthiazid:

| | |
|--|--|
| Blod og lymfesystem | |
| Sjælden: | Trombocytopeni, sommetider med purpura |
| Meget sjælden: | Agranulocytose, knoglemarvsdepression, hæmolytisk anæmi, leukopeni |
| Ikke kendt: | Aplastisk anæmi |
| Immunsystemet | |
| Meget sjælden: | Overfølsomhed |
| Metabolisme og ernæring | |
| Meget almindelig: | Hypokaliæmi |
| Almindelig: | Hyperurikæmi, hypomagnesiæmi, hyponatriæmi |
| Sjælden: | Hyperkalcæmi, hyperglykæmi, forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes |
| Meget sjælden: | Hypokloræmisk alkalose |
| Psyriske forstyrrelser | |
| Sjælden: | Depression, søvnforstyrrelser |
| Nervesystemet | |
| Sjælden: | Svimmelhed, hovedpine, paræstesi |
| Øjne | |
| Sjælden: | Nedsat syn |
| Ikke kendt: | Akut lukketvinklet glaukom |
| Hjerte | |
| Sjælden: | Hjertearytmier |
| Vaskulære sygdomme | |
| Almindelig: | Ortostatisk hypotension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Meget sjælden: | <i>Respiratorisk distress</i> (herunder pneumonitis og lungeødem) |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Almindelig: | Nedsat appetit, let kvalme og opkastning |
| Sjælden: | Abdominalt ubehag, obstipation, diarré |
| Meget sjælden: | Pankreatitis |
| Lever og galdeveje | |
| Sjælden: | Intrahepatisk kolestase, gulsot |
| Hud og subkutane væv | |
| Almindelig: | Urticaria og andre former for udslæt |
| Sjælden: | Lysfølsomhedsreaktioner |
| Meget sjælden: | Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, nekrotiserende vaskulitis og toksisk epidermal nekrolyse |
| Ikke kendt: | Erythema multiforme |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Ikke kendt: | Muskelspasmer |
| Nyrer og urinveje | |
| Ikke kendt: | Renal dysfunktion, akut nyresvigt |
| Det reproduktive system og mammae | |
| Almindelig: | Impotens |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Ikke kendt: | Asteni, pyreksi |
| Undersøgelser | |
| Meget almindelig: | Stigning i kolesterol og triglycerider |
| Sjælden: | Glukosuri |

4.9 Overdosering

Symptomer

De mest sandsynlige manifestationer for Rasitrio vil være hypotension relateret til aliskiren og amlodipins antihypertensive virkning af kombinationen aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid.

For aliskiren vil den mest sandsynlige manifestation af overdosering være hypotension relateret dets antihypertensive virkning.

Tilgængelige data vedrørende amlodipin antyder, at kraftig overdosering kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og muligvis refleks-takykardi. Der er rapporteret markant og sandsynligvis forlænget systemisk hypotension op til og inklusive shock med dødelig udgang med amlodipin.

Overdosering med hydrochlorthiazid er forbundet med elektrolytmangel (hypokaliæmi, hypokloriæmi, hyponatriæmi) og dehydrering, der er forårsaget af overdreven diurese. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan resultere i muskelspasmer og/eller forstærke hjertearytmier forbundet med samtidig brug af digitalisglykosider eller visse anti-arytmiske lægemidler.

Behandling

Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension med Rasitrio, bør der iværksættes støttende behandling.

Klinisk signifikant hypotension pga. overdosering med amlodipin kræver aktiv kardiovaskulær støttebehandling inklusive hyppig monitorering af hjerte- og respirationsfunktionen, hævnning af ekstremiteterne og opmærksomhed på cirkulerende blodvolumen og urinproduktion.

En vasokonstriktor kan være gavnlig til genoprettelse af vaskulær tonus og blodtryk, forudsat at anvendelsen ikke er kontraindiceret. Intravenøs calciumglyconat kan være gavnlig til ophævelse af calciumkanalblokadens.

Maveskyldning kan være af værdi i nogle tilfælde. Indgift af aktivt kul op til 2 timer efter administration af 10 mg amlodipin har vist, at det nedsætter absorptions hastigheden af amlodipin.

Da amlodipin er stærkt proteinbundet, er det ikke sandsynligt at dialyse har gavnlige virkninger.

I et studie udført hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadium (*end stage renal disease*, ESRD) var clearance af aliskiren lav (< 2 % oral clearance). Dialyse er derfor ikke tilstrækkeligt til behandling af aliskiren-overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, renin-hæmmere; ATC-kode: C09XA53

Rasitrio kombinerer tre antihypertensive stoffer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension ved komplementære virkningsmekanismer: Aliskiren tilhører klassen kaldet direkte reninhæmmere, amlodipin tilhører klassen kaldet calciumantagonister og hydrochlorthiazid tilhører klassen kaldet thiaziddiuretika. Når de kombineres, resulterer den samlede virkning af hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystem, calciumkanal medieret vasodilatation og natriumchlorid udskillelse i en blodtryksnedsættelse, som er større end den tilsvarende kombinationsbehandling af to præparater.

Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid-kombination

Hos hypertensive patienter gav Rasitrio én gang dagligt klinisk betydningsfulde reduktioner af både systolisk og diastolisk blodtryk, som opretholdtes i hele dosisintervallet på 24 timer. Den større reduktion af blodtrykket med Rasitrio i forhold til hver af kombinationerne af to præparater blev set ved hver time, herunder også i de tidlige morgentimer, ved hjælp af ambulatant døgmonitorering af blodtrykket.

Rasitrio er blevet undersøgt i et dobbeltblindet, randomiseret, aktivt kontrolleret studie hos 1.181 patienter, hvoraf 773 var klassificeret som moderat hypertensive (msSBP 160-180 mmHg) og 408 som svært hypertensive (msSBP > 180 mmHg) ved baseline. Mange af patienterne var stærkt overvægtige (49 %), og over 14 % af den samlede population havde diabetes. I de første 4 uger af den dobbeltblindede behandling fik patienterne en kombination af aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), eller en kombination af aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) eller amlodipin/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Patienterne blev efter de første 4 uger tvangstitreret til højere doser i de næste 4 ugers dobbeltblindede behandling med aliskiren/amlodipine/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg og amlodipin/HCTZ 10/25 mg.

I dette studie viste Rasitrio ved en dosis på 300/10/25 mg statistisk signifikante blodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) i forhold til baseline på 37,9/20,6 mmHg sammenlignet med 31,4/18,0 mmHg med aliskiren/amlodipin-kombinationen (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg med aliskiren/hydrochlorthiazid (300/25 mg) og 30,8/17,0 mmHg med amlodipin/hydrochlorthiazid (10/25 mg) hos patienter med moderat til svær hypertension. Hos patienter med svær hypertension (SBP \geq 180 mmHg) var blodtryksreduktionen i forhold til baseline med henholdsvis Rasitrio og kombinationerne af to præparater 49,5/22,5 mmHg sammenlignet med 38,1/17,6 mmHg med aliskiren/amlodipin-kombinationen (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg med aliskiren/hydrochlorthiazid (300/25 mg) og 39,9/17,8 mmHg med amlodipin/hydrochlorthiazid (10/25 mg). I en undergruppe på 588 patienter, hvor patienter > 65 år var dårligt repræsenteret og de > 75 år var meget dårligt repræsenteret, viste kombinationen af aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid (300/10/25 mg) en middel systolisk/diastolisk blodtryksreduktion på 39,7/21,1 mmHg i forhold til baseline sammenlignet med 31,3/18,74 mmHg for aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg for aliskiren/hydrochlorthiazid (300/25 mg) og 29,2/16,4 mmHg for amlodipin/hydrochlorthiazid (10/25 mg) (undergruppen består af patienter uden afvigende målinger, defineret som en forskel mellem systoliske blodtryksmålinger (SBT) \geq 10 mmHg ved behandlingsstart (baseline) eller ved endepunkt). Rasitrios virkning blev set så tidligt som én uge efter påbegyndt terapi. Den blodtryksænkende effekt hos patienter med moderat til svær hypertension var uafhængig af alder, køn, race, body mass index og sygdomme forbundet med overvægt (metabolisk syndrom og diabetes).

Rasitrio medførte en signifikant reduktion af plasmareninaktiviteten (PRA) (-34 %) i forhold til baseline, mens kombinationen af amlodipin og hydrochlorthiazid forhøjede PRA (+170 %). Den kliniske betydning af forskellene i effekten på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

I et 28 til 54 ugers åbent studie vedrørende sikkerhed målte virkningen som sekundært endepunkt, og Rasitrio bevirkede ved en dosis på 300/10/25 mg middelblodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) på 37,3/21,8 mmHg gennem 28 til 54 ugers behandling. Rasitrios virkning opretholdtes gennem et års behandling uden evidens for tab af effekt.

I et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret 36 ugers studie hos ældre patienter, hvis blodtryk ikke var kontrolleret med aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg), blev der set en klinisk betydningsfuld yderligere blodtryksreduktion efter 36 uger, som var endepunktet, hos patienter, som fik Rasitrio i en dosis på 300/10/25 mg (fra reduktioner i msSBP/msDBP på 15,0/8,6 mmHg efter 22 uger til reduktioner på 30,8/14,1 mmHg ved endepunktet efter 36 uger).

Rasitrio er blevet administreret til flere end 1.155 patienter i afsluttede kliniske studier, herunder 182 patienter i et år eller længere. Behandling med Rasitrio tolereredes godt ved doser op til 300 mg/10 mg/25 mg med en samlet forekomst af bivirkninger svarende til forekomsten ved behandling med kombinationerne af to præparater, bortset fra symptomatisk hypotension. Forekomsten af potentielt hypotensionrelaterede bivirkninger i et kortsigtet, kontrolleret studie var 4,9 % med Rasitrio mod op til 3,7 % med kombinationerne af to præparater. Hos patienter \geq 65 år var forekomsten 10,2 % med Rasitrio mod op til 5,4 % med kombinationer af to præparater.

Hyppigheden af bivirkninger viste ingen forbindelse med køn, alder (bortset fra symptomatisk hypotension), body mass index, race eller etnicitet. Bivirkninger har generelt været af mild og forbigående karakter. De tilgængelige sikkerhedsdata for patienter $>$ 75 år eller patienter med større kardiovaskulære komorbiditeter er meget begrænsede. Behandlingsophør på grund af en klinisk bivirkning forekom hos 3,6 % af de patienter, der blev behandlet med Rasitrio, mod 2,4 % med aliskiren/amlodipin, 0,7 % med aliskiren/hydrochlorthiazid og 2,7 % med amlodipin/hydrochlorthiazid.

Aliskiren

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent og selektiv direkte hæmmer af human renin.

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAAS' aktiveringspunkt og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre lægemidler, som hæmmer RAAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister (ARB)) forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive lægemidler. Den kliniske betydning af forskellene i effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Hypertension

Hos hypertensive patienter gav administration af aliskiren en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlige virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300 mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtryksnedsættende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksnedsættende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Aliskiren er undersøgt i 1.864 patienter i alderen 65 år eller derover og i 426 patienter i alderen 75 år eller derover.

Undersøgelser af aliskiren monoterapi har vist en blodtryksnedsættende effekt, som er sammenlignelig med andre klasser af antihypertensive lægemidler, herunder ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister. Sammenlignet med et diuretikum (hydrochlorthiazid – HCTZ) sænkede aliskiren 300 mg det systoliske/diastoliske blodtryk med 17,0/12,3 mmHg sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg efter 12 ugers behandling.

Der er undersøgelser af kombinationsbehandling tilgængelige, hvor aliskiren er kombineret med diuretikummet hydrochlorthiazid, calciumantagonisten amlodipin og betablokeren atenolol. Disse kombinationer var veltolererede. Aliskiren inducerede en additiv blodtryksnedsættende virkning ved kombination med hydrochlorthiazid.

Virkningen og sikkerheden af aliskiren-baseret behandling blev sammenlignet med ramipril-baseret behandling i et 9-måneders non-inferioritetsstudie med 901 ældre patienter (≥ 65 år) med essentiel systolisk hypertension. Aliskiren 150 mg eller 300 mg pr. dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg pr. dag blev administreret i 36 uger med mulighed for tillæg af hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uge 12 og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uge 22. Over 12-ugers-perioden sænkede aliskiren-monoterapi systolisk/diastolisk blodtryk med 14,0/5,1 mmHg sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril i overensstemmelse med aliskirens non-inferioritet til ramipril ved de valgte doser. Forskellene i systolisk og diastolisk blodtryk var statistisk signifikante. Tolerabiliteten var sammenlignelig for de to behandlingsarme, men hoste blev oftere rapporteret med ramipril-regimet end med aliskiren-regimet (14,2 % vs. 4,4 %), mens diarré var mere almindelig med aliskiren-regimet end med ramipril-regimet (6,6 % vs. 5,0 %).

I et 8-ugers studie med 754 hypertensive geriatriske patienter på 65 år eller ældre og geriatriske patienter på 75 år eller ældre (30 %) gav aliskiren i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større blodtryksreduktioner (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Der blev ikke påvist yderligere blodtryks-sænkende effekt med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre doser var veltolereret hos både ældre og gamle patienter.

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Udtalt hypotension var usædvanlig (0,1 %) hos patienter med ukompliceret hypertension, som blev behandlet med aliskiren alene. Hypotension var også usædvanlig (< 1 %) under kombinationsbehandling med andre antihypertensive lægemidler. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basissniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 36-ugers studie med 820 patienter med iskæmisk dysfunktion af venstre ventrikel blev der ikke påvist ændringer i remodelering vurderet ved venstresidig systolisk ventrikulær slutvolumen for aliskiren sammenlignet med placebo, givet som tillæg til normalbehandling.

De kombinerede hyppigheder for kardiovaskulær død, hospitalsindlæggelser pga. hjertesvigt, tilbagevendende hjerteanfald, slagtilfælde og genoplivning ved pludselig død var de samme for grupperne givet aliskiren og placebo. Hos patienter, som fik aliskiren var der dog en signifikant højere hyppighed af hyperkaliæmi, hypotension og nyreproblemer sammenlignet med gruppen, der fik placebo.

Aliskirens eventuelle gavnlige virkning på hjerte-kar og/eller nyrer blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret studie hos 8.606 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (vist ved proteinuri og/eller $GFR < 60$ ml/min/1,73m²) med eller uden hjerte-karsygdom. Blodtrykket var velkontrolleret ved *baseline* hos de fleste patienter. Det primære endepunkt var en kombination af hjertekar- og nyrekomplikationer.

I dette studie blev tillæg af 300 mg aliskiren sammenlignet med tillæg af placebo til standardbehandling, som inkluderede enten en angiotensin-konverteringshæmmer eller en angiotensin-receptorblokker. Studiet blev afbrudt før tid, fordi det var usandsynligt, at deltagerne havde gavn af aliskiren. Resultater fra studiet indikerede en hazard ratio for det primære endepunkt på 1,11 til fordel for placebo (95 % konfidensinterval: 1,00-1,23, 2-sidet $p=0,05$). Desuden blev der observeret en øget forekomst af bivirkninger ved aliskiren sammenlignet med placebo (37,9 % vs. 30,2 %). Der var især en øget forekomst af nedsat nyrefunktion (14,0 % vs. 12,1 %), hyperkaliæmi (38,9 % vs. 28,8 %), hypotension-relaterede tilfælde (19,7 % vs. 16,2 %) og bekræftede apopleksi-endepunkter (3,4 % vs. 2,6 %). Forekomsten af apopleksi var højere blandt patienter med nyreinsufficiens.

Virkninger af aliskiren på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet er for nærværende ikke kendt.

Der foreligger i øjeblikket ingen langtidsdata for effekten af aliskiren hos patienter med hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).

Kardiel elektrofysiologi

Ingen effekt på QT-intervallet blev rapporteret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo og aktivt kontrolleret studie ved anvendelse af standard og Holter elektrokardiografi.

Amlodipin

Amlodipin-delen af Rasiurio hæmmer den transmembrane indtrængning af calciumioner i hjertets og karvæggens glatte muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskel, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Data fra dyrestudier tyder på, at amlodipin binder til både dihydropyridin og ikke-dihydropyridin-bindingssteder.

En sammentrækning af hjertemusklens og karvæggens glatte muskulatur er afhængig af ekstracellulære calciumioners vandring ind i disse celler gennem specifikke ionkanaler.

Efter administration af terapeutiske doser til patienter med hypertension giver amlodipin en vasodilation, som resulterer i nedsat blodtryk i liggende og stående stilling. Ved kronisk dosering ledsages det nedsatte blodtryk ikke af en signifikant påvirkning af pulsen eller af plasmakatecholaminer.

Plasmakoncentrationen korrelerer med virkningen hos både yngre og ældre patienter.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske doser af amlodipin i en nedsat renal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Som med andre calciumantagonister har hæmodynamiske undersøgelser af hjertefunktionen i hvile og ved fysisk aktivitet (eller vedvarende aktivitet) hos patienter med normal ventrikelfunktion og i behandling med amlodipin, generelt vist en lille forøgelse i hjerteindekset uden signifikant indflydelse på dp/dt eller venstre ventrikels slutdiastoliske tryk eller volumen. I hæmodynamiske studier har amlodipin ikke været forbundet med negativ inotrop effekt, når det blev givet til mennesker eller levende dyr i det terapeutiske dosisinterval. Det samme gjaldt, når det blev givet til mennesker sammen med betablokkere.

Amlodipin ændrer ikke sinusknudefunktionen eller den atrioventrikulære overledning hos levende dyr eller hos mennesker. I kliniske undersøgelser, hvor amlodipin blev givet i kombination med betablokkere til patienter med enten hypertension eller angina, er der ikke set bivirkninger på de elektrokardiografiske parametre.

Amlodipin har vist gavnlig klinisk effekt til patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararterielidelse.

Anvendelse til patienter med hjerteinsufficiens

Calciumkanalblokkere, inklusive amlodipin, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Anvendelse til patienter med hypertension

Et dobbeltblindet morbiditet-mortalitets studie kaldet "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) blev gennemført for at sammenligne nye behandlinger: Amlodipin 2,5-10 mg/dag (calcium-antagonist) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hæmmer) som førstevalgsbehandling i tillæg til thiaziddiuretikummet chlorthalidon 12,5-25 mg/dag ved mild til moderat hypertension.

Der blev randomiseret i alt 33.357 hypertensive patienter på 55 år eller ældre, der blev fulgt i gennemsnitligt 4,9 år. Patienterne havde mindst én ekstra risikofaktor for koronar hjertelidelse, inklusive: tidligere myokardie infarkt eller slagtilfælde (> 6 måneder før inkludering) eller dokumenteret anden aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (tilsammen 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), høj-densitet-lipoprotein – kolesterol < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), venstresidig ventrikulær hypertrofi diagnosticeret ved elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), aktiv rygning (21,9 %).

Det primære endepunkt var en sammensætning af fatal koronarsygdom eller ikke-fatal myokardie infarkt. Der var ingen signifikant forskel mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling på det primære endepunkt: Risikoratio (RR) 0,98 95 % KI (0,90-1,07) p=0,65. Blandt de sekundære endepunkter var incidensen af hjertesvigt (del af et sammensat kombineret kardiovaskulært endepunkt) signifikant højere for amlodipin-gruppen sammenlignet med chlorthalidon-gruppen (10,2 % vs 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25-1,52] p<0,001). Der var dog ingen signifikant forskel på mortalitet af alle årsager mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling, RR 0,96 95 % KI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochlorthiazid

Thiaziddiuretikas virkningspunkt er primært i nyrens tubulus contortus distalis. Det er blevet påvist, at der er en højaffinitetsreceptor i renal cortex som det primære bindingssted for den thiaziddiuretiske virkning og hæmning af NaCl-transport i tubulus contortus distalis. Thiazidens virkningsmåde er gennem hæmning af Na⁺Cl⁻ symporteren ved at konkurrere om Cl⁻ bindingsstedet, hvorved elektrolytreabsorptionsmekanismerne påvirkes: ved direkte at øge natrium- og kloridudskillelse i omtrent lige omfang og indirekte ved, at denne diuretiske virkning reducerer plasmavolumen med efterfølgende stigninger i plasmareninaktivitet, aldosteronudskillelse og urinkaliumtab samt en reduktion i serumkalium.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Rasitrio i alle undergrupper af den pædiatriske population med essentiel hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid-kombination

Efter oral indgivelse af en kombinationstablet med aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid opnåedes maksimale koncentrationer for aliskiren inden for 1-2 timer, for amlodipin inden for 8 timer og for hydrochlorthiazid inden for 2-3 timer. Absorptionshastigheden og -graden for aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid efter indgivelse af en kombinationstablet er stort set den samme som ved individuel indgivelse af disse stoffer.

Resultaterne af et fødevareeffektstudie med anvendelse af et standardmåltid med højt fedtindhold sammen med kombinationstabletten på 300/10/25 mg viste, at maden for aliskirens vedkommende medførte en reduktion af absorptionshastighed og -grad af samme størrelsesorden som ved monoterapi med dette stof. Mad havde ingen effekt på farmakokinetikken af amlodipin eller hydrochlorthiazid i kombinationstabletten.

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption nås de maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Ved *steady state* reducerer måltider med lavt fedtindhold C_{max} med 76 % og $AUC_{0-\tau}$ med 67 % hos hypertensive patienter. *Steady state*-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og *steady state*-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Distribution

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres omfattende i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Biotransformation og elimination

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i fæces (78 %). Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisering skyldes enzymet CYP3A4. Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen med aliskiren øgedes mere end proportionelt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en ~2,3 og 2,6 fold stigning i respektivt AUC og C_{max} . Ved steady state kan non-linearitet være mere udtalt. Mekanismen der er årsag til afvigelsen fra linearitet er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportere på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesrute.

Pædiatrisk population

I et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 pædiatriske patienter (i alderen 6-17 år), som fik en daglig dosis aliskiren på 2 mg/kg eller 6 mg/kg, administreret som granulat (3,125 mg/tablet), svarede de farmakokinetiske parametre til dem, der er set hos voksne. De tilgængelige data tyder ikke på, at alder, kropsvægt eller køn har nogen signifikant effekt på den systemiske eksposering af aliskiren (se pkt. 4.2).

Amlodipin

Absorption

Efter oral administration af amlodipin alene i terapeutiske doser opnås maksimal plasmakonzentration af amlodipin efter 6-12 timer. Den absolutte biotilgængelighed er estimeret til at være mellem 64 % og 80 %. Amlodipins biotilgængelighed er upåvirket af fødeindtagelse.

Distribution

Fordelingsvolumen er omkring 1 l/kg. *In vitro*-undersøgelser med amlodipin har vist, at ca. 97,5 % af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation og elimination

Amlodipin bliver i udstrakt grad (ca. 90 %) metaboliseret i leveren til inaktive metabolitter, og 10 % uomdannet amlodipin og 60 % af metabolitterne udskilles i urinen.

Amlodipin udskilles bifasisk fra plasma med en terminal halveringstid på ca. 30 til 50 timer. Steady-state-plasmaniveauerne opnås efter vedvarende administration i 7-8 dage.

Linearitet

Amlodipin udviser linær farmakokinetik i det terapeutiske dosisinterval på 5 mg og 10 mg.

Hydrochlorthiazid

Absorption

Efter en oral dosis absorberes hydrochlorthiazid hurtigt (T_{max} omkring 2 timer).

Fødeindtagelse har kun minimal, hvis overhovedet nogen klinisk betydning for absorptionen af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids absolutte biotilgængelighed er 70 % efter oral administration.

Distribution

Det tilsyneladende distributionsvolumen er 4-8 l/kg. Cirkulerende hydrochlorthiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsagelig serumalbumin. Hydrochlorthiazid akkumuleres også i erythrocytter ca. 3 gange mere end niveauet i plasma.

Biotransformation og elimination

Hydrochlorthiazid udskilles hovedsageligt uomdannet. Hydrochlorthiazid elimineres fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid på 6 til 15 timer i den terminale eliminationsfase. Der er ingen ændring i hydrochlorthiazids kinetik efter gentagen dosering, og akkumulation er minimal ved dosering en gang daglig. Mere end 95 % af den absorberede dosis udskilles uændret i urinen. Renal clearance består af passiv filtration og aktiv sekretion i de renale tubuli.

Linearitet

Stigningen i middel-AUC er lineær og dosisproportional i det terapeutiske område.

Særlige populationer

Rasitrio tages en gang dagligt og er et effektivt antihypertensivt middel til behandling af voksne patienter uanset køn, alder, body mass indeks og etnicitet.

Nedsat nyrefunktion

På grund af hydrochlorthiazidkomponenten er Rasitrio kontraindiceret hos patienter med anuri eller stærkt nedsat nyrefunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3). Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 4.2).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Den relative AUC og C_{\max} for aliskiren hos personer med nedsat nyrefunktion lå på mellem 0,8 og 2 gange niveauet hos raske personer efter administration af en enkelt dosis og ved steady state. Disse observerede ændringer korrelerede imidlertid ikke med graden af nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere initialdosen af aliskiren hos patienter med mildt til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Samtidig brug af aliskiren og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg aliskiren viste minimale ændringer i aliskirens farmakokinetik (ændring i C_{\max} på mindre end 1,2 gange; AUC forøget op til 1,6 gange) sammenlignet med tilsvarende raske personer. Tidspunktet for hæmodialyse ændrede ikke signifikant aliskirens farmakokinetik hos ESRD-patienter. Derfor er dosisjustering ikke påkrævet, hvis administration af aliskiren til ESRD-patienter i hæmodialyse skønnes nødvendig. Anvendelse af aliskiren til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion frarådes dog (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion har ikke en signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik.

Som forventet af en forbindelse, der udskilles næsten udelukkende via nyrerne, har nyrefunktionen imidlertid en markant virkning på hydrochlorthiazids kinetik. Ved nedsat nyrefunktion er den gennemsnitlige peak-plasmakonzentration og AUC-værdi for hydrochlorthiazid øget, og udskillelsen i urinen er nedsat. Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er en 3 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion er en 8 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret.

Nedsat leverfunktion

Rasitrio kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til svær leversygdom. Derfor er justering af initialdosen af aliskiren ikke nødvendig hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion.

Der er meget få tilgængelige kliniske data vedrørende amlodipin-administration til patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket medfører et øget AUC på ca. 40-60 %. Der skal derfor udvises forsigtighed over for patienter med nedsat leverfunktion.

Geriatriske patienter

Der foreligger ingen data om systemisk eksponering efter administration af Rasitrio til geriatriske patienter. Når aliskiren gives alene, er AUC for aliskiren hos geriatriske patienter (> 65 år) 50 % højere end hos unge patienter. Tiden til maksimal plasmakoncentration af amlodipin er den samme for ældre og yngre patienter. Der er en tendens til, at amlodipin-clearance aftager, hvilket medfører stigninger i AUC og forlængelse af elimineringshalveringstiden hos geriatriske patienter. Derfor anbefales særlig forsigtighed, når Rasitrio gives til patienter på 65 år og derover og ekstrem forsigtighed overfor patienter på 75 år eller ældre (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Begrænsede data tyder på, at hydrochlorthiazids systemiske clearance er nedsat hos både raske og hypertensive ældre patienter sammenlignet med unge, raske frivillige. Der foreligger ingen specifikke data for effekten af hydrochlorthiazid hos ældre patienter.

Pædiatriske population (under 18 år)

Rasitrios farmakokinetik er ikke undersøgt. Et farmakokinetisk populationsstudie er blevet udført med 74 hypertensive børn i alderen 1 til 17 år (med 34 patienter i alderen 6 til 12 år og 28 patienter i alderen 13 til 17 år), der fik amlodipin mellem 1,25 og 20 mg enten en eller to gange daglig. Hos børn i alderen 6 til 12 år og hos teenagere i alderen 13-17 år var den typiske oral clearance (CL/F) henholdsvis 22,5 og 27,4 l/time hos drenge og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time hos piger. Der er observeret stor inter-individuel variabilitet i eksponering. Der er begrænsede data fra børn under 6 år.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Aliskiren/hydrochlorthiazid og aliskiren/amlodipin

Der er ikke foretaget toksikologiske dyrestudier med Rasitrio alene; kun med de enkelte komponenter.

Toksicitetsprofilerne for aliskiren/hydrochlorthiazid-kombinationen og aliskiren/amlodipin-kombinationen er veldokumenterede i prækliniske undersøgelser. Begge kombinationer tolereredes generelt godt af rotter. Resultaterne af 2- og 13-ugers orale toksicitetsstudier stemte overens med resultaterne for de enkelte komponenter.

Aliskiren

Det karcinogene potentiale blev vurderet i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie af transgene mus. Der blev ikke påvist noget karcinogent potentiale. Der er registreret et tilfælde af adenom i kolon og et tilfælde af adenocarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant. Selvom aliskiren har et kendt irritationspotentiale blev de opnåede sikkerhedsmargener i et studie på raske frivillige forsøgspersoner hos mennesker ved en dosis på 300 mg anset for at være passende ved 9-11 gange baseret på fækale koncentrationer eller 6 gange baseret på koncentrationerne i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karcinogenitetsstudiet hos rotter.

Aliskiren havde ikke noget mutagen potentiale i *in vitro*- og *in vivo*-mutagenicitetsstudierne. Analyserne omfattede *in vitro*-analyser af bakterie- og pattedyrsceller og *in vivo*-vurderinger hos rotter.

Studier af aliskirens reproduktive toksicitet viste ingen tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet ved doser på op til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Fertiliteten og den præ- og postnatale udvikling blev ikke påvirket hos rotter ved doser på op til 250 mg/kg/dag. Doserne hos rotter og kaniner gav en systemisk eksponering, der var henholdsvis 1-4 og 5 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (300 mg).

Sikkerhedsfarmakologistudier afslørede ingen bivirkninger på funktionen af centralnervesystemet og respiratorisk eller kardiovaskulær funktion. Hændelser under gentagen-dosis toksicitetsstudier i dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation eller de forventede farmakologiske effekter af aliskiren.

Amlodipin

Både kliniske og ikke-kliniske sikkerhedsdata for amlodipin er veletableret.

Reproduktionstoksikologi

Reproduktionsstudier med rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødsel og nedsat overlevelse af afkommet ved doser ca. 50 gange højere end de maksimalt anbefalede doser til mennesker baseret på mg/kg.

Nedsat fertilitet

Der sås ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) ved doser op til 10 mg/kg/dag (8 gange* den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 10 mg baseret på mg/m²). I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage med en dosis sammenlignelig med doser til mennesker baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma, nedsat spermdensitet samt nedsat antal modne spermatiser og Sertoliceller.

Karcinogenicitet, mutagenicitet

I studier med rotter og mus, der fik amlodipin i foderet i to år ved koncentrationer beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg, sås ingen tegn på karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus lig med og for rotter 2 gange* den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg baseret på mg/m²) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter.

Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger på hverken gen- eller kromosomniveau.

*Baseret på en patient på 60 kg

Hydrochlorthiazid

Prækliniske evalueringer, der støtter administrationen af hydrochlorthiazid til mennesker, omfattede *in vitro*- genotoksicitetsanalyser og reproduktionstoksicitets- og carcinogenicitetsstudier af gnavere. Omfattende kliniske data er tilgængelige for hydrochlorthiazid, og disse er afspejlet i de relevante afsnit.

Hydrochlorthiazid havde ingen uønskede virkninger på fertiliteten hos mus og rotter af begge køn i studier, hvor disse arter via deres kost blev eksponeret for doser på op til henholdsvis 100 og 4 mg/kg/dag forud for parring og gennem hele drægtighedsperioden. Disse doser hydrochlorthiazid til mus og rotter repræsenterer henholdsvis 19 og 1,5 gange den maksimale dosis, der anbefales til mennesker baseret på mg/m². (Beregningerne forudsætter en oral dosis på 25 mg/dag og en patient på 60 kg).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talcum
Rød jernoxid (E 172)
Sort jernoxid (E 172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) – Alu-kalenderblister:
2 år

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) - Alu-blister:
2 år

PA/Alu/PVC - Alu kalenderblister:
18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) – Alu-kalenderblister:
Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 56, 98 tabletter.

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) - Alu-blister:
Enkeltpakninger indeholdende 30, 90 tabletter.
Enkelt-dosispakning (perforeret enkelt-dosisblister) indeholdende 56x1 tabletter.
Enkelt-doserede multipakninger (perforeret enkelt-dosisblister) indeholdende 98x1 tabletter
(2 pakninger af 49x1).

PA/Alu/PVC - Alu kalenderblister:
Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 56 tabletter.
Multipakninger indeholdende 98 tabletter (2 pakninger af 49)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/730/037-048

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. november 2011

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 10 mg amlodipin (som besylat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Brun, konveks, oval filmovertrukket tablet med facetslebne kanter præget med "VY" på den ene side og "NVR" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rasitrio er indiceret til behandling af essentiel hypertension som erstatningsterapi til voksne patienter, hvis blodtryk er tilstrækkeligt behandlet med en kombination af aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid, givet samtidigt på samme dosisniveau som i kombinationen.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Rasitrio er én tablet daglig.

Patienter, der får aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid som separate tabletter, der gives sideløbende på samme tid på dagen, kan skiftes over til en kombinationstablet af Rasitrio, der indeholder de samme komponentdoser.

Den faste dosiskombination må kun anvendes, når en stabil virkning af monokomponenttablettene, der gives sideløbende, er etableret efter dosistitrering. Dosis bør individualiseres og skal justeres i henhold til patientens kliniske respons.

Særlige populationer

Ældre patienter på 65 år eller derover

Der er beviser for en øget risiko for bivirkninger relateret til hypotension hos patienter på 65 år eller ældre behandlet med Rasitrio. Der skal derfor udvises særlig forsigtighed, når Rasitrio administreres til patienter på 65 år eller derover.

Til denne patientgruppe er den anbefalede initialdosis af aliskiren 150 mg. Hos størstedelen af de ældre patienter er der ikke set klinisk relevant ekstra blodtryksreduktion ved at øge dosis til 300 mg.

Ældre patienter på 75 år eller derover

Der er meget begrænsede data tilgængelige for brug af Rasitrio til patienter på 75 år eller ældre (se pkt. 5.2). Brugen af Rasitrio til patienter på 75 år eller ældre skal begrænses til de patienter, hvis blodtryksskontrol er fastlagt for den frie kombination af aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid givet samtidigt uden tilhørende sikkerhedsproblemer, specielt hypotension. Der anbefales ekstrem forsigtighed, inklusive hyppigere monitorering af blodtryk (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationsrate (GFR) på henholdsvis 89-60 ml/min/1,73 m² og 59-30 ml/min/1,73 m²) (se pkt 4.4 og 5.2). På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er, Rasitrio kontraindiceret til patienter med anuri og til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Samtidig brug af Rasitrio og angiotensin-II receptorblokkere (ARB) eller angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Rasitrio er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion. Der skal udvises forsigtighed ved behandling med Rasitrio hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion og hos patienter med progressiv leversygdom. Der er ikke fastsat en anbefalet dosis for amlodipin til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Rasitrios sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele med lidt vand. Rasitrio bør tages med et let måltid én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Grapefrugtjuice må ikke tages sammen med Rasitrio (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, over for andre dihydropyridinderivater eller over for andre sulfonamid-afledte stoffer.
- Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.
- Arveligt eller idiopatisk angioødem.
- 2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriæmi, hyperkalcæmi, symptomatisk hyperurikæmi og refraktorisk hypokaliæmi.
- Stærkt nedsat leverfunktion.
- Samtidig brug af aliskiren med ciclosporin eller itraconazol, to yderst potente P-glykoprotein-(P-gp)-hæmmere, eller andre potente P-gp-hæmmere (fx. quinidin), er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
- Anvendelse af aliskiren sammen med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).
- Svær hypotension.
- Shock (inklusive kardiogent shock).
- Obstruktion af venstre ventrikels udløb (fx høj grad af aortastenose).
- Hæmodynamisk ustabil hjertesvigt efter akut myokardie infarkt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

I tilfælde af alvorlig og vedvarende diarré bør RasiRio seponeres (se pkt. 4.8).

Som med andre antihypertensive lægemidler kan kraftig sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom resultere i et myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Symptomatisk hypotension forekom hyppigere hos patienter med ukompliceret hypertension, der blev behandlet med RasiRio, end hos patienter, der blev behandlet med kombinationerne aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorthiazid eller amlodipin/hydrochlorthiazid.

Overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid kan forekomme, men ses hyppigst hos patienter med allergi eller astma.

Systemisk lupus erythematosus

Det er rapporteret, at thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forværre eller aktivere systemisk lupus erythematosus.

Amlodipins sikkerhed og effekt ved hypertensiv krise er ikke klarlagt.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er rapporteret hypotension, syncope, apopleksi, hyperkalæmi og ændringer i nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) hos følsomme patienter, specielt ved anvendelse af flere lægemidler, der påvirker dette system (se pkt. 5.1). Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved kombination af aliskiren med en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer eller en angiotensin-II receptorblokker (ARB) frarådes. Blodtryk, nyrefunktion og elektrolytter skal monitoreres tæt, hvis samtidig administration vurderes at være absolut nødvendig.

Anvendelse af aliskiren i kombination med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Geriatriske patienter på 65 år og derover

Der skal udvises særlig forsigtighed, når RasiRio administreres til patienter på 65 år eller ældre. Symptomatisk hypotension forekom hyppigere hos patienter med ukompliceret hypertension, der blev behandlet med RasiRio, end hos patienter, der blev behandlet med kombinationerne aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorthiazid eller amlodipin/hydrochlorthiazid. Patienter på 65 år eller derover er mere udsatte overfor hypotensionrelaterede bivirkninger ved behandling med RasiRio (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.1).

Geriatriske patienter på 75 år og derover

Der er meget begrænset effekt- og sikkerhedsdata tilgængeligt for brug af RasiRio til patienter på 75 år eller ældre. Der anbefales ekstrem forsigtighed, inklusive hyppigere monitorering af blodtryk (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Hjertesvigt

Calciumantagonister, inklusive amlodipin, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjertesvigt, da de kan øge risikoen for nye kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Der er ingen tilgængelige data med hensyn til mortalitet og morbiditet for RasiRio til patienter med hjertesvigt (se pkt. 5.1).

Der skal udvises forsigtighed, når aliskiren anvendes til patienter med hjertesvigt, der behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

Risiko for symptomatisk hypotension

Symptomatisk hypotension kan forekomme hos patienter i behandling med Rasitrio i følgende tilfælde:

- Patienter med markant væskemangel eller patienter med natriummangel (fx patienter, der får høje doser diuretika) eller
- Anvendelse af aliskiren sammen med andre stoffer, der virker på RAAS.

Væske- og natriummangel bør korrigeres før administration af Rasitrio, eller behandlingen skal indledes under nøje klinisk overvågning.

Elektrolytforstyrrelse

Behandling med Rasitrio bør kun påbegyndes efter korrektion af hypokaliæmi og eventuel samtidigt forekommende hypomagnesiæmi. Tiaziddiuretika kan forårsage nyt tilfælde af hypokaliæmi eller forværre allerede eksisterende hypokaliæmi. Thiaziddiuretika bør administreres med forsigtighed til patienter med risiko for øget kaliumtab, fx med salttabende nefropati eller prerenal (kardiogen) nedsættelse af nyrefunktionen. Hvis der opstår hypokaliæmi under behandling med hydrochlorthiazid, bør Rasitrio seponeres, indtil stabil kaliumbalance er genoprettet.

Hypokaliæmi kan udvikle sig ved brug af thiaziddiuretika. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, hos patienter, der oplever kraftig diurese, hos patienter, der har mangelfuld oral indtagelse af elektrolytter, og hos patienter, der samtidigt modtager behandling med kortikosteroider eller adrenocorticotropt hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Omvendt er der efter markedsføringen set stigning i serumkalium med aliskiren: denne stigning kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, der virker på RAAS, eller ved samtidig brug af non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktionen inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Anvendelse af aliskiren i kombination med ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.5 og 4.8).

Thiaziddiuretika kan forårsage hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose og forværre allerede eksisterende hyponatriæmi. Der er set tilfælde af hyponatriæmi, som var ledsaget af neurologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati). Behandling med hydrochlorthiazid bør først initieres efter korrektion af allerede eksisterende hyponatriæmi. Hvis svær eller pludselig hyponatriæmi opstår under behandling med Rasitrio, bør behandlingen seponeres, indtil natriumbalancen er normaliseret.

Elektrolytbalancen, især kalium, natrium og magnesium, bør monitoreres regelmæssigt hos alle patienter, der får thiaziddiuretika.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en intermitterende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendt forstyrrelse i calciummetabolismen. Rasitrio er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Rasitrio skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium-niveauet bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Der er intet, der tyder på, at Rasitrio ville reducere eller forhindre diuretikainduceret hyponatriæmi. Chloridmangel er generelt mild og kræver normalt ingen behandling.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Thiaziddiuretika kan forårsage azotæmi hos patienter med kronisk nyresygdom. Når Rasisitrio anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales regelmæssig monitorering af serum-elektrolytter herunder kalium, samt serum-kreatinin og serum-urinsyre. Der foreligger ingen data om hypertensive patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinder og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos mænd og/eller en skønnet glomerulær filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertension. Rasisitrio er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller anuri (se pkt. 4.2 og 4.3). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Som for andre lægemidler, der virker på RAAS, skal der udvises forsigtighed, når Rasisitrio gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion som hypovolæmi (fx pga. blodtab, alvorlig eller vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse, diabetes mellitus eller nyrelidelse. Samtidig brug af aliskiren og ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akut nyresvigt, som var reversibel ved seponering af behandlingen, er efter markedsføring rapporteret hos risikopatienter, som fik aliskiren. Hvis der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Der er ingen erfaringer med brug af Rasisitrio til patienter, som for nylig har gennemgået en nyretransplantation; der skal derfor udvises forsigtighed over for disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Rasisitrio kontraindiceret til hypertensive patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2). Der skal udvises forsigtighed, hvis Rasisitrio administreres til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Halveringstiden af amlodipin er forlænget og AUC større hos patienter med nedsat leverfunktion; der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed, når amlodipin anvendes til patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Metaboliske og endokrine virkninger

Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan ændre glucosetolerancen og forhøje serumkoncentrationen af kolesterol og triglycerider og af urinsyre. Hos diabetespatienter kan dosisjustering af insulin og orale antidiabetika være påkrævet under behandling med Rasisitrio. Samtidig brug af Rasisitrio og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Rasisitrio kontraindiceret ved symptomatisk hyperurikæmi (se pkt. 4.3). Hydrochlorthiazid kan muligvis øge serumurinsyre på grund af nedsat urinsyreclearance og udløse eller forværre hyperurikæmi, ligesom det kan forårsage arthritis urica hos følsomme patienter.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en tilbagevendende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendt forstyrrelse i calciummetabolismen. Rasisitrio er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Rasisitrio skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyroidea-funktion.

Nyrearteri stenose

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af Rasitrio til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteri stenose eller brug af Rasitrio til patienter med stenose i en enkelt nyre. Der er dog ligesom for andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteri stenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt, skal behandlingen afbrydes.

Anafylaktiske reaktioner og angioødem

Der er set anafylaktiske reaktioner under behandling med aliskiren efter markedsføring (se pkt. 4.8). Som ved andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, er angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge), blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren.

Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde optrådt efter brug af anden medicin, der kan forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-receptorblokkere) (se pkt. 4.8).

Efter markedsføring er der set angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er (se pkt. 4.8).

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter disponeret for allergi.

Patienter med angioødem i anamnesen kan have en øget risiko for angioødem under behandling med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Der skal derfor udvises forsigtighed, når aliskiren ordineres til patienter med angioødem i anamnesen, og disse patienter skal følges tæt under behandlingen, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis anafylaktiske reaktioner eller angioødem opstår, skal Rasitrio seponeres med det samme, og der skal iværksættes relevant behandling og monitorering, indtil komplet og vedvarende ophævelse af tegn og symptomer er indtrådt. Patienter skal informeres om at kontakte læge, hvis de udvikler tegn på allergiske reaktioner, specielt vejrtrækningsproblemer eller synkebesvær, hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber eller tunge. Hvis tunge, glottis eller svælg er involveret, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at opretholde frie luftveje.

Lysfølsomhed

Der er rapporteret lysfølsomhedsreaktioner ved behandling med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis der opstår lysfølsomhedsreaktioner under behandlingen med Rasitrio, anbefales det at seponere behandlingen. Hvis genoptagelse af behandling med diuretika skønnes nødvendig, anbefales det at beskytte eksponerede områder mod sol og kunstig UVA.

Akut lukketvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, er blevet relateret til en idiosynkratisk reaktion, som kan resultere i akut forbigående myopi og akut lukketvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut nedsat syn og øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet lukketvinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er seponering af hydrochlorthiazid så hurtigt som muligt. Det kan være nødvendigt at overveje promte medicinsk eller kirurgisk behandling, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut lukketvinklet glaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Information om interaktioner med Rasitrio

En farmakokinetisk analyse af en patientpopulation med hypertension tydede ikke på klinisk relevante ændringer i steady state-eksponeringen (AUC) og C_{\max} for aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid sammenlignet med de tilsvarende behandlinger med to præparater.

Lægemidler, som påvirker serumkalium: Hydrochlorthiazids kaliumudtømmende virkning dæmpes ved aliskirens kaliumbesparende virkning. Denne virkning af hydrochlorthiazid på serumkalium ville imidlertid forventes at blive gjort mere virkningsfuld af andre lægemidler forbundet med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, afføringsmidler, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin (G-penicillin), salicylsyrederivater). Omvendt, kan samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID'er eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin) medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig. Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser: Regelmæssig overvågning af serumkalium anbefales, når Rasitrio administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (fx digitalisglykosider, antiarytmika).

Non-steroide-anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), acetylsalicylsyre og ikke-selektive NSAID: Som for andre stoffer, der påvirker renin-angiotensin-systemet, kan NSAID reducere aliskirens antihypertensive effekt. NSAID kan også svække hydrochlorthiazids diuretiske og antihypertensive effekt.

Hos visse patienter med svækket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan administration af aliskiren og hydrochlorthiazid sammen med NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktion, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Anvendelse af Rasitrio sammen med et NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

Information om interaktioner med aliskiren

Kontraindiceret (se pkt. 4.3)

- *Dobbelt RAAS-blokade*

Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Potente P-glykoprotein (gp)-hæmmere*

Et interaktionsstudie med raske personer, hvor dosis blev administreret en gang, viste, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger C_{\max} af 75 mg aliskiren cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for højere aliskirendoser. Hos raske personer øger itraconazol (100 mg) AUC og C_{\max} af aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 gange og 5,8 gange. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Anbefales ikke (se pkt. 4.2)

- *Grapefrugtjuice*

Indtagelse af grapefrugtjuice sammen med aliskiren resulterede i en reduktion i AUC og C_{\max} for aliskiren. Indtagelse sammen med 150 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 61 %, og indtagelse sammen med 300 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 38 %. Det er sandsynligt, at denne reduktion skyldes hæmning af organisk anion-transport-poly-peptid-medieret optagelse af aliskiren, forårsaget af grapefrugtjuice i mave-tarm-kanalen. På grund af risiko for terapivigt bør grapefrugtjuice ikke tages sammen med Rasitrio.

Forsigtighed ved samtidig brug

- Interaktioner med P-gp

I prækliniske studier er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste efflukssystem involveret i aliskirens intestinale absorption og biliære udskillelse. Rifampicin, som er en P-gp-induktor, nedsatte aliskirens biotilgængelighed med omkring 50 % i et klinisk studie. Andre induktorer af P-gp (prikbladet perikum) kan derfor muligvis nedsætte aliskirens biotilgængelighed. Selvom det ikke er blevet undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer optagelsen af et stort udvalg af substrater i væv, og P-gp kan øge væv:plasma-koncentrationsforholdet. Derfor kan P-gp-induktorer muligvis øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for lægemiddelinteraktioner ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af denne transportørs hæmningsgrad.

- Moderate P-gp-hæmmere

Administration af ketoconazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Ændring af aliskirens plasmaniveau ved tilstedeværelse af ketoconazol eller verapamil forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste, anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolerede i kontrollerede kliniske studier. Prækliniske studier tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den biliære udskillelse. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med ketoconazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hæmmere (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- Lægemidler, som påvirker serumkalium

Samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin), kan medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig. Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- Furosemid og torasemid

Samtidig oral administration af aliskiren og furosemid havde ingen effekt på aliskirens farmakokinetik, men reducerede eksponeringen af furosemid med 20-30 % (effekten af aliskiren på furosemid, administreret intramuskulært eller intravenøst, er ikke blevet undersøgt). Efter gentagne furosemiddoser (60 mg/dag) administreret samtidig med aliskiren (300 mg/dag) til patienter med hjertesvigt, var udskillelsen af natrium i urinen og urinvoluminet reduceret med henholdsvis 31 % og 24 % i de første 4 timer sammenlignet med furosemid alene. Gennemsnitsvægten af patienter i samtidig behandling med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var højere end vægten af patienter behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Der blev observeret mindre ændringer i furosemids farmakokinetik og effekt ved aliskiren 150 mg/dag.

De kliniske data indikerede ikke, at der blev anvendt højere doser af torasemid ved samtidig behandling med aliskiren. Den renale udskillelse af torasemid vides at være medieret af organisk anion-transportere (OAT). Aliskiren udskilles minimalt gennem nyrerne, og kun 0,6 % af aliskirendosis genfindes i urinen efter oral administration (se pkt. 5.2). Aliskiren kan dog potentielt reducere plasmakoncentrationen af torasemid ved at interferere med absorptionsprocessen, da aliskiren er vist at være substrat for det organisk anion-transporterende polypeptid 1A2 (OATP1A2) (se interaktion med hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)).

Hos patienter, der behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid, anbefales det derfor at monitorere virkningen af furosemid eller torasemid ved initiering og justering af furosemid-, torasemid- eller aliskirenbehandling for at undgå ændringer i det ekstracellulære væskevolumen og potentielle situationer med volumen-overload (se pkt. 4.4).

- *Warfarin*

Effekten af aliskiren på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

- *Fødeindtagelse*

Måltider (med højt eller lavt fedtindhold) reducerer absorptionen af aliskiren betragteligt (se pkt. 4.2).

Ingen interaktioner

- Stoffer, som er undersøgt i kliniske farmakokinetiske studier med aliskiren inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydrochlortiazid. Der er ikke identificeret nogen interaktioner.
- Administration af aliskiren sammen med enten metformin (↓28 %), amlodipin (↑29 %) eller cimetidin (↑19 %) resulterede i ændring af C_{max} eller AUC for aliskiren på mellem 20 % og 30 %. Ved administration sammen med atorvastatin steg AUC og C_{max} for aliskiren ved *steady state* med 50 %. Samtidig administration af aliskiren havde ingen signifikant indvirkning på atorvastatins, metformins eller amlodipins farmakokinetik. Dosisjustering af aliskiren eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.
- Aliskiren kan nedsætte biotilgængeligheden af digoxin og verapamil i let grad.

- *Interaktioner med CYP*

Aliskiren hæmmer ikke CYP-isozymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke, at aliskiren påvirker den systemiske eksponering af stoffer, som hæmmer, inducerer eller metaboliseres af disse enzymer. Aliskiren metaboliseres minimalt af CYP-enzymet. Derfor forventes ingen interaktioner på grund af hæmning eller induktion af CYP-isozymer. CYP3A4-hæmmere påvirker dog ofte også P-gp. Øget aliskiren-eksponering ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere, som også hæmmer P-gp, kan derfor forventes (se også P-glycoprotein interaktioner i pkt. 4.5).

- *P-gp-substrater og svage P-gp-hæmmere*

Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og C_{max} for aliskiren øget med 50 % ved *steady state*. I forsøgsdyr er det blevet vist, at P-gp har stor indflydelse på aliskirens biotilgængelighed. Inducere af P-gp (perikon, rifampicin) kan derfor nedsætte biotilgængeligheden af aliskiren.

- *Hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)*

Prækliniske studier tyder på, at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Der er derfor risiko for interaktion mellem hæmmere af OATP og aliskiren, hvis de administreres samtidigt (se interaktion med grapefrugtjuice).

Information om interaktioner med amlodipin

Andre lægemidlers virkning på amlodipin

Forsigtighed ved samtidig brug

- *CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som fx erythromycin og clarithromycin samt verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakoncentration. Det kliniske udtryk af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.

- *CYP3A4-inducere*

Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af CYP3A4-induktorer på amlodipin. Samtidig administration af CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, perikon) kan medføre lavere plasmakoncentration af amlodipin. Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af amlodipin og CYP3A4-induktorer.

- *Grapefrugtjuice*

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden kan øges hos nogen patienter, hvilket kan resultere i en øget blodtryks-sænkende effekt.

- *Dantrolen (infusion)*

Hos dyr er der set letal ventrikelflimren og kardiovaskulært kollaps i forbindelse med hyperkaliæmi efter indgift af verapamil og dantrolen i.v. Grundet risiko for hyperkaliæmi anbefales det, at samtidig indgift af calciumantagonister, såsom amlodipin, undgås hos patienter mistænkt for eller i behandling for malign hypertermi.

Amlodipins virkning på andre lægemidler

- Amlodipins blodtryks-sænkende virkning øger den blodtryks-sænkende virkning af andre antihypertensive lægemidler.
- Samtidig administration af gentagne doser af 10 mg amlodipin sammen med 80 mg simvastatin resulterede i en 77 % stigning i eksponeringen for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det anbefales at begrænse dosis af simvastatin til 20 mg dagligt til patienter, som er i behandling med amlodipin.

Ingen interaktioner

- I kliniske interaktionsstudier påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciclosporin.

Information om interaktioner med hydrochlorthiazid

Ved samtidig administration kan følgende lægemidler interagere med thiazid-diuretika:

Ikke anbefalet

- *Lithium*

Lithiums nyreclearance nedsættes af thiazider, derfor kan risikoen for lithiumtoksicitet øges med hydrochlorthiazid. Kombinationen af lithium og hydrochlorthiazid anbefales ikke. Hvis denne kombination viser sig at være væsentlig, anbefales nøje monitorering af serumlithiumniveauet under samtidig brug.

Forsigtighed nødvendig ved samtidig brug

- *Alkohol, barbiturater og narkosemidler*

Administration af thiazid-diuretika samtidig med andre midler, som også har en blodtryks-sænkende virkning (fx ved at reducere aktiviteten i det sympatiske centralnervesystem eller ved direkte vasodilatation) kan forstærke ortostatisk hypotension.

- *Amantadin*

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin.

- *Antidiabetika (fx insulin og orale midler)*

Thiazider kan ændre glucosetolerancen. Det kan være nødvendigt at justere dosis af antidiabetika (se pkt. 4.4). Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktatacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt forårsaget af hydrochlorthiazid.

- *Antikolinerge lægemidler og andre lægemidler, som påvirker den gastrointestinale motilitet*

Antikolinerge midler (fx atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazidtypen, tilsyneladende ved at reducere den gastrointestinale motilitet og mavetømnings-hastigheden. Omvendt forventes det, at prokinetiske stoffer som cisaprid kan nedsætte biotilgængeligheden af thiazid-diuretika.

- *Lægemidler, der anvendes til behandling af arthrits urica*
Dosisjustering af urikosuriske lægemidler kan være nødvendig, da hydrochlorthiazid kan øge serumurinsyre. En øget dosis af probenecid- eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.
- *Lægemidler, som kan forårsage torsades de pointes*
På grund af risiko for hypokaliæmi bør hydrochlorthiazid gives med forsigtighed sammen med lægemidler, der kan forårsage torsades de pointes især Klasse Ia- og Klasse III-antiarytmika og visse antipsykotika.
- *Lægemidler der påvirker serumnatrium*
Den hyponatriæmiske virkning af diuretika kan forstærkes ved samtidig administration af lægemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika osv. Forsigtighed skal iagttages ved langtidsbehandling med disse lægemidler.
- *Betablokkere og diazoxid*
Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt.
- *Ionbytterresiner*
Absorptionen af thiaziddiuretika inklusive hydrochlorthiazid nedsættes af colestyramin og colestipol. Dette kan resultere i en sub-terapeutisk effekt af thiaziddiuretika. Forskydning af doseringen af hydrochlorthiazid og anionbytterresin således, at hydrochlorthiazid gives mindst 4 timer før eller 4-6 timer efter indgift af anionbytterresin, kan dog muligvis minimere interaktionen.
- *D-vitamin og calciumsalte*
Administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, sammen med D-vitamin eller calciumsalte kan forstærke stigningen i serumcalcium. Samtidig brug af thiaziddiuretika kan medføre hyperkalcæmi hos patienter, som er prædisponerede for hyperkalcæmi (fx hyperparathyroidisme, maligne sygdomme eller D-vitamin-medierede forhold) ved at øge den tubulære reabsorption af calcium.
- *Ikke-depolariserende muskelrelaksantia*
Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af perifert virkende skeletmuskelrelaksantia såsom curarederivater.
- *Cytotoksiske midler*
Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive virkning.
- *Digoxin og andre digitalisglykosider*
Thiazid-induceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi fremmer start af digitalis-inducerede hjertearytmier (se pkt. 4.4).
- *Methyldopa*
Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som er opstået ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa.
- *Kontraststoffer med iod*
I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparat. Patienterne skal rehydreres før administrationen.

- *Karkontraherende aminer (fx noradrenalin, adrenalin)*

Hydrochlorthiazid kan hæmme virkningen af karkontraherende pressoraminer såsom noradrenalin. Den kliniske betydning heraf er usikker og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontrasektion til mænd og kvinder

Læger, som ordinerer Rasitrio, bør rådgive kvinder i den fertile alder om den potentielle risiko under graviditet. Et skift til en passende hypertensionsbehandling skal ske inden planlagt graviditet, da Rasitrio ikke må anvendes af kvinder, som planlægger at blive gravide.

Graviditet

Der foreligger ikke data om brugen af aliskiren hos gravide kvinder. Aliskiren var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, associeres med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte. Aliskiren bør, som andre lægemidler, der virker direkte på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten og er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amlodipins sikkerhed ved human graviditet er ikke fastslået. Reproduktionsstudier i rotter har ikke vist toksicitet bortset fra udsat fødselstidspunkt og forlænget varighed af fødsel ved doser 50 gange større end den maksimale anbefalede dosis til human brug (se pkt. 5.3). Brug under graviditet anbefales kun, når der ikke er et mere sikkert alternativ, og når sygdommen er en større risiko for moderen og fosteret.

Erfaringerne med hydrochlorthiazid under graviditet, særligt i første trimester, er begrænsede. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid krydser placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brug i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale virkninger såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes ved graviditetsødem, gestational hypertension eller præeklamsi på grund af risiko for nedsat plasmavolumen og placentar hypoperfusion uden gavnlige effekt på tilstanden.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder, undtagen i sjældne situationer, hvor anden behandling ikke kan anvendes.

Rasitrio bør ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten. Rasitrio er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Rasitrio således seponeres omgående.

Amning

Det er ukendt, om aliskiren og/eller amlodipin udskilles i human mælk. Aliskiren udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen.

Brug af Rasitrio frarådes under amning. Hvis Rasitrio anvendes under amning, bør dosis holdes så lav som muligt.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data vedrørende påvirkning af fertiliteten ved brug af Rasitrio.

Der er rapporteret om reversible biokemiske ændringer i spermatozoers hoveder hos visse patienter, som blev behandlet med calciumantagonister. De kliniske data er utilstrækkelige til at afklare amlodipins potentielle virkning på fertiliteten. Et rottestudie viste påvirkning af fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Rotters fertilitet var upåvirket ved doser op til 250 mg/kg/dag aliskiren og 4 mg/kg/dag hydrochlorthiazid (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner, skal man imidlertid være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed under behandlingen med Rasitrio.

Amlodipin kan have indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad. Hvis patienter, der får amlodipin, lider af svimmelhed, sløvhed, hovedpine, træthed eller kvalme kan evnen til at reagere være nedsat.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid-kombination

Rasitrios sikkerhedsprofil vist herunder er baseret på kliniske studier udført med Rasitrio og de kendte sikkerhedsprofiler for de individuelle komponenter, aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid. Der er begrænset sikkerhedsinformation for Rasitrio til patienter på 75 år og ældre.

Den hyppigste bivirkning set med Rasitrio er hypotension og svimmelhed. Bivirkningerne, der tidligere er indberettet for en af de individuelle komponenter i Rasitrio (aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid), og præsenteret i de respektive afsnit for de individuelle komponenter kan forekomme med Rasitrio.

Liste over bivirkninger i tabelform:

Bivirkningerne for aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid er opstillet efter frekvens med den hyppigste først ved anvendelse af følgende definition: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Information om Rasitrio

| | |
|--|---------------|
| Nervesystemet | |
| Almindelig: | Svimmelhed |
| Vaskulære sygdomme | |
| Almindelig: | Hypotension |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Almindelig: | Perifert ødem |

Perifert ødem er en kendt, dosisafhængig bivirkning ved amlodipin, og er også indberettet ved behandling med aliskiren efter markedsføring. Forekomsten af perifert ødem med Rasitrio i et kortsigtet, dobbelt aktivt kontrolleret studie var 7,1 %, mens forekomsten var henholdsvis 8,0 %, 4,1 % og 2,0 % med kombinationerne aliskiren/amlodipin, amlodipin/hydrochlorthiazid og aliskiren/hydrochlorthiazid.

Forekomsten af potentielt hypotensionrelaterede bivirkninger i et kortvarigt, aktivt kontrolleret studie var 4,9 % med Rasitrio mod op til 3,7 % med kombinationer af to præparater. Hos patienter ≥ 65 år var forekomsten 10,2 % med Rasitrio mod op til 5,4 % med kombinationer af to præparater.

Yderligere information om de individuelle komponenter

Andre bivirkninger, som tidligere er indberettet for de individuelle komponenter kan også opstå for Rasitrio, selv, hvor de ikke er set i kliniske studier.

Aliskiren

Alvorlige bivirkninger omfatter anafylaktiske reaktioner og angioødem, som efter markedsføring er blevet rapporteret med frekvensen sjældent (mindre end 1 tilfælde ud af 1.000 patienter). Den hyppigste bivirkning er diarré.

Liste over bivirkninger i tabelform:

De kendte bivirkninger ved aliskiren er præsenteret i tabellen herunder ved brug af de samme konventioner, som tidligere er beskrevet for faste kombinationer.

| | |
|--|---|
| Immunsystemet | |
| Sjældent: | Anafylaktisk reaktion, overfølsomhedsreaktioner |
| Hjerte | |
| Almindelig: | Svimmelhed |
| Ikke almindelig: | Palpitationer, perifert ødem |
| Vaskulære sygdomme | |
| Ikke almindelig: | Hypotension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Ikke almindelig: | Hoste |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Almindelig: | Diarré |
| Lever og galdeveje | |
| Ikke kendt: | Leverforstyrrelser, gulsot, hepatitis, leversvigt** |
| Hud og subkutane væv | |
| Ikke almindelig: | Svære kutane bivirkninger inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), bivirkninger fra mundslimhinden, udslæt, kløe, urticaria |
| Sjældent: | Angioødem, erytem |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Almindelig: | Artralgi |
| Nyrer og urinveje | |
| Ikke almindelig: | Akut nyresvigt, nedsat nyrefunktion |
| Undersøgelser | |
| Almindelig: | Hyperkaliæmi |
| Ikke almindelig: | Forhøjede leverenzzymer |
| Sjældent: | Fald i hæmoglobinværdi, fald i hæmatokritværdi, forhøjet blodkreatinin |

*Isolerede tilfælde af leverforstyrrelser med kliniske symptomer og laboratorie-dokumentation for mere markant leverdysfunktion.

**Inklusive et tilfælde af 'fulminant leversvigt', der er rapporteret post-marketing, og hvor en kausal sammenhæng med aliskiren ikke kan udelukkes.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger:

Overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og angioødem er forekommet under behandling med aliskiren.

I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem og overfølsomhedsreaktioner sjældent under behandling med aliskiren og med tilsvarende hyppighed som placebo eller komparator.

Tilfælde af angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) er også rapporteret efter markedsføring. Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af anden medicin, der er kendt for at forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (ACE-hæmmere eller ARB'er).

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er.

Der er også blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner efter markedsføring (se pkt. 4.4).

Ved tegn tydende på en overfølsomhedsreaktion/angioødem (specielt besvær med vejrtrækning eller synkning, udslæt, kløe, urticaria eller hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber og/eller tunge, svimmelhed) skal patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret artralgi. I nogle tilfælde opstod dette som en del af en overfølsomhedsreaktion.

Efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4).

Undersøgelser: I kontrollerede kliniske studier blev klinisk relevante ændringer i standardlaboratorieparametre i få tilfælde associeret med administration af aliskiren. I kliniske studier af hypertensive patienter havde aliskiren ingen klinisk signifikant virkning på total kolesterol, HDL-kolesterol, fastende triglycerider, fastende glukose eller urinsyre.

Hæmoglobin og hæmatokritværdi: Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også for andre lægemidler, som virker på RAAS, fx ACE-hæmmere og ARB'er.

Serumkalium: Der er set stigning i serumkalium med aliskiren, og den kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, som virker på RAAS, eller af NSAID'er. Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktion inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Kombination af aliskiren og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og tilrådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Pædiatrisk population: Baseret på de begrænsede sikkerhedsdata, der er tilgængelige fra et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 hypertensive børn i alderen 6-17 år, forventes frekvensen, typen og alvorligheden af bivirkninger hos børn at svare til det, der ses hos hypertensive voksne. Som for andre RAAS-hæmmere er hovedpine en almindelig bivirkning hos børn, der behandles med aliskiren.

Amlodipin

| | |
|--------------------------------|---------------------------|
| Blod og lymfesystem | |
| Meget sjælden: | Leukopeni, trombocytopeni |
| Immunsystemet | |
| Meget sjælden: | Allergisk reaktion |
| Metabolisme og ernæring | |
| Meget sjælden: | Hyperglykæmi |

| | |
|--|--|
| Psykiske forstyrrelser | |
| Ikke almindelig: | Søvnløshed, humørsvingninger (inklusive angst), depression |
| Sjælden: | Forvirring |
| Nervesystemet | |
| Almindelig: | Somnolens, hovedpine (især i begyndelsen af behandling) |
| Ikke almindelig: | Tremor, smagsforstyrrelser, synkope, hypoæstesi, paræstesi |
| Meget sjælden: | Hypertoni, perifert neuropati |
| Øjne | |
| Ikke almindelig: | Synsforstyrrelser (inklusive dobbeltsyn) |
| Øre og labyrint | |
| Ikke almindelig: | Tinnitus |
| Hjerte | |
| Almindelig: | Hjertebanken |
| Meget sjælden: | Myokardie infarkt, arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer) |
| Vaskulære sygdomme | |
| Almindelig: | Rødmen |
| Meget sjælden: | Vaskulitis |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Ikke almindelig: | Dyspnø, rhinitis |
| Meget sjælden: | Hoste |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Almindelig: | Mavesmerter, kvalme |
| Ikke almindelig: | Opkastning, dyspepsi, ændrede afføringsvaner (inklusive diarré og forstoppelse), mundtørhed |
| Meget sjælden: | Pankreatitis, gastritis, gingival hyperplasi |
| Lever og galdeveje | |
| Meget sjælden: | Hepatitis, gulsot, forhøjede leverenzymsværdier (mest i forbindelse med kolestase) |
| Hud og subkutane væv | |
| Ikke almindelig: | Alopeci, purpura, misfarvning af huden, hyperhidrose, pruritus, udslæt, eksantem |
| Meget sjælden: | Angiødem, erythema multiforme, urticaria, exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom, Quincks ødem, lysfølsomhed |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Almindelig: | Hævede ankler |
| Ikke almindelig: | Artralgi, myalgi, muskeltkræmper, rygsmerte |
| Nyrer og urinveje | |
| Ikke almindelig: | Vandladningsproblemer, nykturi, øget vandladningsfrekvens |
| Det reproduktive system og mammae | |
| Ikke almindelig: | Impotens, gynækomasti |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Almindelig: | Ødem, træthed |
| Ikke almindelig: | Brystsmerter, asteni, smerte, utilpashed |
| Undersøgelser | |
| Ikke almindelig: | Vægtøgning, vægttab |

Der er set enkelte tilfælde af ekstrapyramidale symptomer.

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid er blevet ordineret i stor udstrækning i mange år, ofte i højere dosis end indholdet i Rasitrio. Følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos patienter behandlet med thiazid-diuretika alene, inklusive hydrochlorthiazid:

| | |
|--|--|
| Blod og lymfesystem | |
| Sjælden: | Trombocytopeni, sommetider med purpura |
| Meget sjælden: | Agranulocytose, knoglemarvsdepression, hæmolytisk anæmi, leukopeni |
| Ikke kendt: | Aplastisk anæmi |
| Immunsystemet | |
| Meget sjælden: | Overfølsomhed |
| Metabolisme og ernæring | |
| Meget almindelig: | Hypokaliæmi |
| Almindelig: | Hyperurikæmi, hypomagnesiæmi, hyponatriæmi |
| Sjælden: | Hyperkalcæmi, hyperglykæmi, forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes |
| Meget sjælden: | Hypokloræmisk alkalose |
| Psyriske forstyrrelser | |
| Sjælden: | Depression, søvnforstyrrelser |
| Nervesystemet | |
| Sjælden: | Svimmelhed, hovedpine, paræstesi |
| Øjne | |
| Sjælden: | Nedsat syn |
| Ikke kendt: | Akut lukketvinklet glaukom |
| Hjerte | |
| Sjælden: | Hjertearytmier |
| Vaskulære sygdomme | |
| Almindelig: | Ortostatisk hypotension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Meget sjælden: | <i>Respiratorisk distress</i> (herunder pneumonitis og lungeødem) |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Almindelig: | Nedsat appetit, let kvalme og opkastning |
| Sjælden: | Abdominalt ubehag, obstipation, diarré |
| Meget sjælden: | Pankreatitis |
| Lever og galdeveje | |
| Sjælden: | Intrahepatisk kolestase, gulsot |
| Hud og subkutane væv | |
| Almindelig: | Urticaria og andre former for udslæt |
| Sjælden: | Lysfølsomhedsreaktioner |
| Meget sjælden: | Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, nekrotiserende vaskulitis og toksisk epidermal nekrolyse |
| Ikke kendt: | Erythema multiforme |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Ikke kendt: | Muskelspasmer |
| Nyrer og urinveje | |
| Ikke kendt: | Renal dysfunktion, akut nyresvigt |
| Det reproduktive system og mammae | |
| Almindelig: | Impotens |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Ikke kendt: | Asteni, pyreksi |
| Undersøgelser | |
| Meget almindelig: | Stigning i kolesterol og triglycerider |
| Sjælden: | Glukosuri |

4.9 Overdosering

Symptomer

De mest sandsynlige manifestationer for Rasitrio vil være hypotension relateret til aliskiren og amlodipins antihypertensive virkning af kombinationen aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid.

For aliskiren vil den mest sandsynlige manifestation af overdosering være hypotension relateret dets antihypertensive virkning.

Tilgængelige data vedrørende amlodipin antyder, at kraftig overdosering kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og muligvis refleks-takykardi. Der er rapporteret markant og sandsynligvis forlænget systemisk hypotension op til og inklusive shock med dødelig udgang med amlodipin.

Overdosering med hydrochlorthiazid er forbundet med elektrolytmangel (hypokaliæmi, hypokloriæmi, hyponatriæmi) og dehydrering, der er forårsaget af overdreven diurese. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan resultere i muskelspasmer og/eller forstærke hjertearytmier forbundet med samtidig brug af digitalisglykosider eller visse anti-arytmiske lægemidler.

Behandling

Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension med Rasitrio, bør der iværksættes støttende behandling.

Klinisk signifikant hypotension pga. overdosering med amlodipin kræver aktiv kardiovaskulær støttebehandling inklusive hyppig monitorering af hjerte- og respirationsfunktionen, hævnning af ekstremiteterne og opmærksomhed på cirkulerende blodvolumen og urinproduktion.

En vasokonstriktor kan være gavnlig til genoprettelse af vaskulær tonus og blodtryk, forudsat at anvendelsen ikke er kontraindiceret. Intravenøs calciumglyconat kan være gavnlig til ophævelse af calciumkanalblokadens.

Maveskyldning kan være af værdi i nogle tilfælde. Indgift af aktivt kul op til 2 timer efter administration af 10 mg amlodipin har vist, at det nedsætter absorptions hastigheden af amlodipin.

Da amlodipin er stærkt proteinbundet, er det ikke sandsynligt at dialyse har gavnlige virkninger.

I et studie udført hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadium (*end stage renal disease*, ESRD) var clearance af aliskiren lav (< 2 % oral clearance). Dialyse er derfor ikke tilstrækkeligt til behandling af aliskiren-overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, renin-hæmmere; ATC-kode: C09XA53

Rasitrio kombinerer tre antihypertensive stoffer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension ved komplementære virkningsmekanismer: Aliskiren tilhører klassen kaldet direkte reninhæmmere, amlodipin tilhører klassen kaldet calciumantagonister og hydrochlorthiazid tilhører klassen kaldet thiaziddiuretika. Når de kombineres, resulterer den samlede virkning af hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystem, calciumkanal medieret vasodilatation og natriumchlorid udskillelse i en blodtryksnedsættelse, som er større end den tilsvarende kombinationsbehandling af to præparater.

Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid-kombination

Hos hypertensive patienter gav Rasitrio én gang dagligt klinisk betydningsfulde reduktioner af både systolisk og diastolisk blodtryk, som opretholdtes i hele dosisintervallet på 24 timer. Den større reduktion af blodtrykket med Rasitrio i forhold til hver af kombinationerne af to præparater blev set ved hver time, herunder også i de tidlige morgentimer, ved hjælp af ambulatant døgmonitorering af blodtrykket.

Rasitrio er blevet undersøgt i et dobbeltblindet, randomiseret, aktivt kontrolleret studie hos 1.181 patienter, hvoraf 773 var klassificeret som moderat hypertensive (msSBP 160-180 mmHg) og 408 som svært hypertensive (msSBP > 180 mmHg) ved baseline. Mange af patienterne var stærkt overvægtige (49 %), og over 14 % af den samlede population havde diabetes. I de første 4 uger af den dobbeltblindede behandling fik patienterne en kombination af aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), eller en kombination af aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) eller amlodipin/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Patienterne blev efter de første 4 uger tvangstitreret til højere doser i de næste 4 ugers dobbeltblindede behandling med aliskiren/amlodipine/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg og amlodipin/HCTZ 10/25 mg.

I dette studie viste Rasitrio ved en dosis på 300/10/25 mg statistisk signifikante blodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) i forhold til baseline på 37,9/20,6 mmHg sammenlignet med 31,4/18,0 mmHg med aliskiren/amlodipin-kombinationen (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg med aliskiren/hydrochlorthiazid (300/25 mg) og 30,8/17,0 mmHg med amlodipin/hydrochlorthiazid (10/25 mg) hos patienter med moderat til svær hypertension. Hos patienter med svær hypertension (SBP \geq 180 mmHg) var blodtryksreduktionen i forhold til baseline med henholdsvis Rasitrio og kombinationerne af to præparater 49,5/22,5 mmHg sammenlignet med 38,1/17,6 mmHg med aliskiren/amlodipin-kombinationen (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg med aliskiren/hydrochlorthiazid (300/25 mg) og 39,9/17,8 mmHg med amlodipin/hydrochlorthiazid (10/25 mg). I en undergruppe på 588 patienter, hvor patienter > 65 år var dårligt repræsenteret og de > 75 år var meget dårligt repræsenteret, viste kombinationen af aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid (300/10/25 mg) en middel systolisk/diastolisk blodtryksreduktion på 39,7/21,1 mmHg i forhold til baseline sammenlignet med 31,3/18,74 mmHg for aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg for aliskiren/hydrochlorthiazid (300/25 mg) og 29,2/16,4 mmHg for amlodipin/hydrochlorthiazid (10/25 mg) (undergruppen består af patienter uden afvigende målinger, defineret som en forskel mellem systoliske blodtryksmålinger (SBT) \geq 10 mmHg ved behandlingsstart (baseline) eller ved endepunkt). Rasitrios virkning blev set så tidligt som én uge efter påbegyndt terapi. Den blodtryksænkende effekt hos patienter med moderat til svær hypertension var uafhængig af alder, køn, race, body mass index og sygdomme forbundet med overvægt (metabolisk syndrom og diabetes).

Rasitrio medførte en signifikant reduktion af plasmareninaktiviteten (PRA) (-34 %) i forhold til baseline, mens kombinationen af amlodipin og hydrochlorthiazid forhøjede PRA (+170 %). Den kliniske betydning af forskellene i effekten på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

I et 28 til 54 ugers åbent studie vedrørende sikkerhed målte virkningen som sekundært endepunkt, og Rasitrio bevirkede ved en dosis på 300/10/25 mg middelblodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) på 37,3/21,8 mmHg gennem 28 til 54 ugers behandling. Rasitrios virkning opretholdtes gennem et års behandling uden evidens for tab af effekt.

I et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret 36 ugers studie hos ældre patienter, hvis blodtryk ikke var kontrolleret med aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg), blev der set en klinisk betydningsfuld yderligere blodtryksreduktion efter 36 uger, som var endepunktet, hos patienter, som fik Rasitrio i en dosis på 300/10/25 mg (fra reduktioner i msSBP/msDBP på 15,0/8,6 mmHg efter 22 uger til reduktioner på 30,8/14,1 mmHg ved endepunktet efter 36 uger).

Rasitrio er blevet administreret til flere end 1.155 patienter i afsluttede kliniske studier, herunder 182 patienter i et år eller længere. Behandling med Rasitrio tolereredes godt ved doser op til 300 mg/10 mg/25 mg med en samlet forekomst af bivirkninger svarende til forekomsten ved behandling med kombinationerne af to præparater, bortset fra symptomatisk hypotension. Forekomsten af potentielt hypotensionrelaterede bivirkninger i et kortsigtet, kontrolleret studie var 4,9 % med Rasitrio mod op til 3,7 % med kombinationerne af to præparater. Hos patienter \geq 65 år var forekomsten 10,2 % med Rasitrio mod op til 5,4 % med kombinationer af to præparater.

Hyppigheden af bivirkninger viste ingen forbindelse med køn, alder (bortset fra symptomatisk hypotension), body mass index, race eller etnicitet. Bivirkninger har generelt været af mild og forbigående karakter. De tilgængelige sikkerhedsdata for patienter $>$ 75 år eller patienter med større kardiovaskulære komorbiditeter er meget begrænsede. Behandlingsophør på grund af en klinisk bivirkning forekom hos 3,6 % af de patienter, der blev behandlet med Rasitrio, mod 2,4 % med aliskiren/amlodipin, 0,7 % med aliskiren/hydrochlorthiazid og 2,7 % med amlodipin/hydrochlorthiazid.

Aliskiren

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent og selektiv direkte hæmmer af human renin.

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAAS' aktiveringspunkt og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre lægemidler, som hæmmer RAAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister (ARB)) forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive lægemidler. Den kliniske betydning af forskellene i effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Hypertension

Hos hypertensive patienter gav administration af aliskiren en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlige virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300 mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtryksnedsættende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksnedsættende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Aliskiren er undersøgt i 1.864 patienter i alderen 65 år eller derover og i 426 patienter i alderen 75 år eller derover.

Undersøgelser af aliskiren monoterapi har vist en blodtryksnedsættende effekt, som er sammenlignelig med andre klasser af antihypertensive lægemidler, herunder ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister. Sammenlignet med et diuretikum (hydrochlorthiazid – HCTZ) sænkede aliskiren 300 mg det systoliske/diastoliske blodtryk med 17,0/12,3 mmHg sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg efter 12 ugers behandling.

Der er undersøgelser af kombinationsbehandling tilgængelige, hvor aliskiren er kombineret med diuretikummet hydrochlorthiazid, calciumantagonisten amlodipin og betablokeren atenolol. Disse kombinationer var veltolererede. Aliskiren inducerede en additiv blodtryksnedsættende virkning ved kombination med hydrochlorthiazid.

Virkningen og sikkerheden af aliskiren-baseret behandling blev sammenlignet med ramipril-baseret behandling i et 9-måneders non-inferioritetsstudie med 901 ældre patienter (≥ 65 år) med essentiel systolisk hypertension. Aliskiren 150 mg eller 300 mg pr. dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg pr. dag blev administreret i 36 uger med mulighed for tillæg af hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uge 12 og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uge 22. Over 12-ugers-perioden sænkede aliskiren-monoterapi systolisk/diastolisk blodtryk med 14,0/5,1 mmHg sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril i overensstemmelse med aliskirens non-inferioritet til ramipril ved de valgte doser. Forskellene i systolisk og diastolisk blodtryk var statistisk signifikante. Tolerabiliteten var sammenlignelig for de to behandlingsarme, men hoste blev oftere rapporteret med ramipril-regimet end med aliskiren-regimet (14,2 % vs. 4,4 %), mens diarré var mere almindelig med aliskiren-regimet end med ramipril-regimet (6,6 % vs. 5,0 %).

I et 8-ugers studie med 754 hypertensive geriatriske patienter på 65 år eller ældre og geriatriske patienter på 75 år eller ældre (30 %) gav aliskiren i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større blodtryksreduktioner (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Der blev ikke påvist yderligere blodtryks-sænkende effekt med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre doser var veltolereret hos både ældre og gamle patienter.

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Udtalt hypotension var usædvanlig (0,1 %) hos patienter med ukompliceret hypertension, som blev behandlet med aliskiren alene. Hypotension var også usædvanlig (< 1 %) under kombinationsbehandling med andre antihypertensive lægemidler. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basissniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 36-ugers studie med 820 patienter med iskæmisk dysfunktion af venstre ventrikel blev der ikke påvist ændringer i remodelering vurderet ved venstresidig systolisk ventrikulær slutvolumen for aliskiren sammenlignet med placebo, givet som tillæg til normalbehandling.

De kombinerede hyppigheder for kardiovaskulær død, hospitalsindlæggelser pga. hjertesvigt, tilbagevendende hjerteanfald, slagtilfælde og genoplivning ved pludselig død var de samme for grupperne givet aliskiren og placebo. Hos patienter, som fik aliskiren var der dog en signifikant højere hyppighed af hyperkaliæmi, hypotension og nyreproblemer sammenlignet med gruppen, der fik placebo.

Aliskirens eventuelle gavnlige virkning på hjerte-kar og/eller nyrer blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret studie hos 8.606 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (vist ved proteinuri og/eller $GFR < 60$ ml/min/1,73m²) med eller uden hjerte-karsygdom. Blodtrykket var velkontrolleret ved *baseline* hos de fleste patienter. Det primære endepunkt var en kombination af hjertekar- og nyrekomplikationer.

I dette studie blev tillæg af 300 mg aliskiren sammenlignet med tillæg af placebo til standardbehandling, som inkluderede enten en angiotensin-konverteringshæmmer eller en angiotensin-receptorblokker. Studiet blev afbrudt før tid, fordi det var usandsynligt, at deltagerne havde gavn af aliskiren. Resultater fra studiet indikerede en hazard ratio for det primære endepunkt på 1,11 til fordel for placebo (95 % konfidensinterval: 1,00-1,23, 2-sidet $p=0,05$). Desuden blev der observeret en øget forekomst af bivirkninger ved aliskiren sammenlignet med placebo (37,9 % vs. 30,2 %). Der var især en øget forekomst af nedsat nyrefunktion (14,0 % vs. 12,1 %), hyperkaliæmi (38,9 % vs. 28,8 %), hypotension-relaterede tilfælde (19,7 % vs. 16,2 %) og bekræftede apopleksi-endepunkter (3,4 % vs. 2,6 %). Forekomsten af apopleksi var højere blandt patienter med nyreinsufficiens.

Virkninger af aliskiren på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet er for nærværende ikke kendt.

Der foreligger i øjeblikket ingen langtidsdata for effekten af aliskiren hos patienter med hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).

Kardiel elektrofysiologi

Ingen effekt på QT-intervallet blev rapporteret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo og aktivt kontrolleret studie ved anvendelse af standard og Holter elektrokardiografi.

Amlodipin

Amlodipin-delen af Rasiurio hæmmer den transmembrane indtrængning af calciumioner i hjertets og karvæggens glatte muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskel, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Data fra dyrestudier tyder på, at amlodipin binder til både dihydropyridin og ikke-dihydropyridin-bindingssteder.

En sammentrækning af hjertemusklens og karvæggens glatte muskulatur er afhængig af ekstracellulære calciumioners vandring ind i disse celler gennem specifikke ionkanaler.

Efter administration af terapeutiske doser til patienter med hypertension giver amlodipin en vasodilation, som resulterer i nedsat blodtryk i liggende og stående stilling. Ved kronisk dosering ledsages det nedsatte blodtryk ikke af en signifikant påvirkning af pulsen eller af plasmakatecholaminer.

Plasmakoncentrationen korrelerer med virkningen hos både yngre og ældre patienter.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske doser af amlodipin i en nedsat renal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Som med andre calciumantagonister har hæmodynamiske undersøgelser af hjertefunktionen i hvile og ved fysisk aktivitet (eller vedvarende aktivitet) hos patienter med normal ventrikelfunktion og i behandling med amlodipin, generelt vist en lille forøgelse i hjerteindekset uden signifikant indflydelse på dp/dt eller venstre ventrikels slutdiastoliske tryk eller volumen. I hæmodynamiske studier har amlodipin ikke været forbundet med negativ inotrop effekt, når det blev givet til mennesker eller levende dyr i det terapeutiske dosisinterval. Det samme gjaldt, når det blev givet til mennesker sammen med betablokkere.

Amlodipin ændrer ikke sinusknudefunktionen eller den atrioventrikulære overledning hos levende dyr eller hos mennesker. I kliniske undersøgelser, hvor amlodipin blev givet i kombination med betablokkere til patienter med enten hypertension eller angina, er der ikke set bivirkninger på de elektrokardiografiske parametre.

Amlodipin har vist gavnlig klinisk effekt til patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararterielidelse.

Anvendelse til patienter med hjerteinsufficiens

Calciumkanalblokkere, inklusive amlodipin, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Anvendelse til patienter med hypertension

Et dobbeltblindet morbiditet-mortalitets studie kaldet "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) blev gennemført for at sammenligne nye behandlinger: Amlodipin 2,5-10 mg/dag (calcium-antagonist) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hæmmer) som førstevalgsbehandling i tillæg til thiaziddiuretikummet chlorthalidon 12,5-25 mg/dag ved mild til moderat hypertension.

Der blev randomiseret i alt 33.357 hypertensive patienter på 55 år eller ældre, der blev fulgt i gennemsnitligt 4,9 år. Patienterne havde mindst én ekstra risikofaktor for koronar hjertelidelse, inklusive: tidligere myokardie infarkt eller slagtilfælde (> 6 måneder før inkludering) eller dokumenteret anden aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (tilsammen 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), høj-densitet-lipoprotein – kolesterol < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), venstresidig ventrikulær hypertrofi diagnosticeret ved elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), aktiv rygning (21,9 %).

Det primære endepunkt var en sammensætning af fatal koronarsygdom eller ikke-fatal myokardie infarkt. Der var ingen signifikant forskel mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling på det primære endepunkt: Risikoratio (RR) 0,98 95 % KI (0,90-1,07) p=0,65. Blandt de sekundære endepunkter var incidensen af hjertesvigt (del af et sammensat kombineret kardiovaskulært endepunkt) signifikant højere for amlodipin-gruppen sammenlignet med chlorthalidon-gruppen (10,2 % vs 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25-1,52] p<0,001). Der var dog ingen signifikant forskel på mortalitet af alle årsager mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling, RR 0,96 95 % KI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochlorthiazid

Thiaziddiuretikas virkningspunkt er primært i nyrens tubulus contortus distalis. Det er blevet påvist, at der er en højaffinitetsreceptor i renal cortex som det primære bindingssted for den thiaziddiuretiske virkning og hæmning af NaCl-transport i tubulus contortus distalis. Thiazidens virkningsmåde er gennem hæmning af Na⁺Cl⁻ symporteren ved at konkurrere om Cl⁻ bindingsstedet, hvorved elektrolytreabsorptionsmekanismerne påvirkes: ved direkte at øge natrium- og kloridudskillelse i omtrent lige omfang og indirekte ved, at denne diuretiske virkning reducerer plasmavolumen med efterfølgende stigninger i plasmareninaktivitet, aldosteronudskillelse og urinkaliumtab samt en reduktion i serumkalium.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Rasitrio i alle undergrupper af den pædiatriske population med essentiel hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid-kombination

Efter oral indgivelse af en kombinationstablet med aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid opnåedes maksimale koncentrationer for aliskiren inden for 1-2 timer, for amlodipin inden for 8 timer og for hydrochlorthiazid inden for 2-3 timer. Absorptionshastigheden og -graden for aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid efter indgivelse af en kombinationstablet er stort set den samme som ved individuel indgivelse af disse stoffer.

Resultaterne af et fødevareeffektstudie med anvendelse af et standardmåltid med højt fedtindhold sammen med kombinationstabletten på 300/10/25 mg viste, at maden for aliskirens vedkommende medførte en reduktion af absorptionshastighed og -grad af samme størrelsesorden som ved monoterapi med dette stof. Mad havde ingen effekt på farmakokinetikken af amlodipin eller hydrochlorthiazid i kombinationstabletten.

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption nås de maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Ved *steady state* reducerer måltider med lavt fedtindhold C_{max} med 76 % og AUC_{0-tau} med 67 % hos hypertensive patienter. *Steady state*-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og *steady state*-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Distribution

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres omfattende i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Biotransformation og elimination

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i fæces (78 %). Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisering skyldes enzymet CYP3A4. Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen med aliskiren øgedes mere end proportionelt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en ~2,3 og 2,6 fold stigning i respektivt AUC og C_{max} . Ved steady state kan non-linearitet være mere udtalt. Mekanismen der er årsag til afvigelsen fra linearitet er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportere på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesrute.

Pædiatrisk population

I et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 pædiatriske patienter (i alderen 6-17 år), som fik en daglig dosis aliskiren på 2 mg/kg eller 6 mg/kg, administreret som granulat (3,125 mg/tablet), svarede de farmakokinetiske parametre til dem, der er set hos voksne. De tilgængelige data tyder ikke på, at alder, kropsvægt eller køn har nogen signifikant effekt på den systemiske eksposering af aliskiren (se pkt. 4.2).

Amlodipin

Absorption

Efter oral administration af amlodipin alene i terapeutiske doser opnås maksimal plasmakoncentration af amlodipin efter 6-12 timer. Den absolutte biotilgængelighed er estimeret til at være mellem 64 % og 80 %. Amlodipins biotilgængelighed er upåvirket af fødeindtagelse.

Distribution

Fordelingsvolumen er omkring 1 l/kg. *In vitro*-undersøgelser med amlodipin har vist, at ca. 97,5 % af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation og elimination

Amlodipin bliver i udstrakt grad (ca. 90 %) metaboliseret i leveren til inaktive metabolitter, og 10 % uomdannet amlodipin og 60 % af metabolitterne udskilles i urinen.

Amlodipin udskilles bifasisk fra plasma med en terminal halveringstid på ca. 30 til 50 timer. Steady-state-plasmaniveauerne opnås efter vedvarende administration i 7-8 dage.

Linearitet

Amlodipin udviser linær farmakokinetik i det terapeutiske dosisinterval på 5 mg og 10 mg.

Hydrochlorthiazid

Absorption

Efter en oral dosis absorberes hydrochlorthiazid hurtigt (T_{max} omkring 2 timer).

Fødeindtagelse har kun minimal, hvis overhovedet nogen klinisk betydning for absorptionen af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids absolutte biotilgængelighed er 70 % efter oral administration.

Distribution

Det tilsyneladende distributionsvolumen er 4-8 l/kg. Cirkulerende hydrochlorthiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsagelig serumalbumin. Hydrochlorthiazid akkumuleres også i erythrocytter ca. 3 gange mere end niveauet i plasma.

Biotransformation og elimination

Hydrochlorthiazid udskilles hovedsageligt uomdannet. Hydrochlorthiazid elimineres fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid på 6 til 15 timer i den terminale eliminationsfase. Der er ingen ændring i hydrochlorthiazids kinetik efter gentagen dosering, og akkumulation er minimal ved dosering en gang daglig. Mere end 95 % af den absorberede dosis udskilles uændret i urinen. Renal clearance består af passiv filtration og aktiv sekretion i de renale tubuli.

Linearitet

Stigningen i middel-AUC er lineær og dosisproportional i det terapeutiske område.

Særlige populationer

Rasitrio tages en gang dagligt og er et effektivt antihypertensivt middel til behandling af voksne patienter uanset køn, alder, body mass indeks og etnicitet.

Nedsat nyrefunktion

På grund af hydrochlorthiazidkomponenten er Rasitrio kontraindiceret hos patienter med anuri eller stærkt nedsat nyrefunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3). Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 4.2).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Den relative AUC og C_{\max} for aliskiren hos personer med nedsat nyrefunktion lå på mellem 0,8 og 2 gange niveauet hos raske personer efter administration af en enkelt dosis og ved steady state. Disse observerede ændringer korrelerede imidlertid ikke med graden af nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere initialdosen af aliskiren hos patienter med mildt til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Samtidig brug af aliskiren og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg aliskiren viste minimale ændringer i aliskirens farmakokinetik (ændring i C_{\max} på mindre end 1,2 gange; AUC forøget op til 1,6 gange) sammenlignet med tilsvarende raske personer. Tidspunktet for hæmodialyse ændrede ikke signifikant aliskirens farmakokinetik hos ESRD-patienter. Derfor er dosisjustering ikke påkrævet, hvis administration af aliskiren til ESRD-patienter i hæmodialyse skønnes nødvendig. Anvendelse af aliskiren til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion frarådes dog (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion har ikke en signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik.

Som forventet af en forbindelse, der udskilles næsten udelukkende via nyrerne, har nyrefunktionen imidlertid en markant virkning på hydrochlorthiazids kinetik. Ved nedsat nyrefunktion er den gennemsnitlige peak-plasmakonzentration og AUC-værdi for hydrochlorthiazid øget, og udskillelsen i urinen er nedsat. Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er en 3 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion er en 8 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret.

Nedsat leverfunktion

Rasitrio kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til svær leversygdom. Derfor er justering af initialdosen af aliskiren ikke nødvendig hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion.

Der er meget få tilgængelige kliniske data vedrørende amlodipin-administration til patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket medfører et øget AUC på ca. 40-60 %. Der skal derfor udvises forsigtighed over for patienter med nedsat leverfunktion.

Geriatriske patienter

Der foreligger ingen data om systemisk eksponering efter administration af Rasitrio til geriatriske patienter. Når aliskiren gives alene, er AUC for aliskiren hos geriatriske patienter (> 65 år) 50 % højere end hos unge patienter. Tiden til maksimal plasmakoncentration af amlodipin er den samme for ældre og yngre patienter. Der er en tendens til, at amlodipin-clearance aftager, hvilket medfører stigninger i AUC og forlængelse af elimineringshalveringstiden hos geriatriske patienter. Derfor anbefales særlig forsigtighed, når Rasitrio gives til patienter på 65 år og derover og ekstrem forsigtighed overfor patienter på 75 år eller ældre (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Begrænsede data tyder på, at hydrochlorthiazids systemiske clearance er nedsat hos både raske og hypertensive ældre patienter sammenlignet med unge, raske frivillige. Der foreligger ingen specifikke data for effekten af hydrochlorthiazid hos ældre patienter.

Pædiatriske population (under 18 år)

Rasitrios farmakokinetik er ikke undersøgt. Et farmakokinetisk populationsstudie er blevet udført med 74 hypertensive børn i alderen 1 til 17 år (med 34 patienter i alderen 6 til 12 år og 28 patienter i alderen 13 til 17 år), der fik amlodipin mellem 1,25 og 20 mg enten en eller to gange daglig. Hos børn i alderen 6 til 12 år og hos teenagere i alderen 13-17 år var den typiske oral clearance (CL/F) henholdsvis 22,5 og 27,4 l/time hos drenge og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time hos piger. Der er observeret stor inter-individuel variabilitet i eksponering. Der er begrænsede data fra børn under 6 år.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Aliskiren/hydrochlorthiazid og aliskiren/amlodipin

Der er ikke foretaget toksikologiske dyrestudier med Rasitrio alene; kun med de enkelte komponenter.

Toksicitetsprofilerne for aliskiren/hydrochlorthiazid-kombinationen og aliskiren/amlodipin-kombinationen er veldokumenterede i prækliniske undersøgelser. Begge kombinationer tolereredes generelt godt af rotter. Resultaterne af 2- og 13-ugers orale toksicitetsstudier stemte overens med resultaterne for de enkelte komponenter.

Aliskiren

Det karcinogene potentiale blev vurderet i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie af transgene mus. Der blev ikke påvist noget karcinogent potentiale. Der er registreret et tilfælde af adenom i kolon og et tilfælde af adenocarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant. Selvom aliskiren har et kendt irritationspotentiale blev de opnåede sikkerhedsmargener i et studie på raske frivillige forsøgspersoner hos mennesker ved en dosis på 300 mg anset for at være passende ved 9-11 gange baseret på fækale koncentrationer eller 6 gange baseret på koncentrationerne i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karcinogenitetsstudiet hos rotter.

Aliskiren havde ikke noget mutagen potentiale i *in vitro*- og *in vivo*-mutagenicitetsstudierne. Analyserne omfattede *in vitro*-analyser af bakterie- og pattedyrsceller og *in vivo*-vurderinger hos rotter.

Studier af aliskirens reproduktive toksicitet viste ingen tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet ved doser på op til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Fertiliteten og den præ- og postnatale udvikling blev ikke påvirket hos rotter ved doser på op til 250 mg/kg/dag. Doserne hos rotter og kaniner gav en systemisk eksponering, der var henholdsvis 1-4 og 5 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (300 mg).

Sikkerhedsfarmakologistudier afslørede ingen bivirkninger på funktionen af centralnervesystemet og respiratorisk eller kardiovaskulær funktion. Hændelser under gentagen-dosis toksicitetsstudier i dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation eller de forventede farmakologiske effekter af aliskiren.

Amlodipin

Både kliniske og ikke-kliniske sikkerhedsdata for amlodipin er veletableret.

Reproduktionstoksikologi

Reproduktionsstudier med rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødsel og nedsat overlevelse af afkommet ved doser ca. 50 gange højere end de maksimalt anbefalede doser til mennesker baseret på mg/kg.

Nedsat fertilitet

Der sås ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) ved doser op til 10 mg/kg/dag (8 gange* den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 10 mg baseret på mg/m²). I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage med en dosis sammenlignelig med doser til mennesker baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma, nedsat spermdensitet samt nedsat antal modne spermatiser og Sertoliceller.

Karcinogenicitet, mutagenicitet

I studier med rotter og mus, der fik amlodipin i foderet i to år ved koncentrationer beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg, sås ingen tegn på karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus lig med og for rotter 2 gange* den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg baseret på mg/m²) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter.

Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger på hverken gen- eller kromosomniveau.

*Baseret på en patient på 60 kg

Hydrochlorthiazid

Prækliniske evalueringer, der støtter administrationen af hydrochlorthiazid til mennesker, omfattede *in vitro*- genotoksicitetsanalyser og reproduktionstoksicitets- og carcinogenicitetsstudier af gnavere. Omfattende kliniske data er tilgængelige for hydrochlorthiazid, og disse er afspejlet i de relevante afsnit.

Hydrochlorthiazid havde ingen uønskede virkninger på fertiliteten hos mus og rotter af begge køn i studier, hvor disse arter via deres kost blev eksponeret for doser på op til henholdsvis 100 og 4 mg/kg/dag forud for parring og gennem hele drægtighedsperioden. Disse doser hydrochlorthiazid til mus og rotter repræsenterer henholdsvis 19 og 1,5 gange den maksimale dosis, der anbefales til mennesker baseret på mg/m². (Beregningerne forudsætter en oral dosis på 25 mg/dag og en patient på 60 kg).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talcum
Rød jernoxid (E 172)
Sort jernoxid (E 172)
Gul jernoxid (E 172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) – Alu-kalenderblister:
2 år

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) - Alu-blister:
2 år

PA/Alu/PVC - Alu kalenderblister:
18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) – Alu-kalenderblister:
Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 56, 98 tabletter.

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) - Alu-blister:
Enkeltpakninger indeholdende 30, 90 tabletter.
Enkelt-dosispakning (perforeret enkelt-dosisblister) indeholdende 56x1 tabletter.
Enkelt-doserede multipakninger (perforeret enkelt-dosisblister) indeholdende 98x1 tabletter
(2 pakninger af 49x1).

PA/Alu/PVC - Alu kalenderblister:
Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 56 tabletter.
Multipakninger indeholdende 98 tabletter (2 pakninger af 49)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/730/049-060

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. november 2011

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

Hvis tidsfristen for en periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning (PSUR) og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

• **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

| Beskrivelse | Tidsfrist |
|---|------------------|
| Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende den endelige studierapport for ALTITUDE-studiet, inklusive den 1-årige udvidede sikkerhedsfase, der inkluderer resultaterne af den aktive behandlingsfase, som er relevant for de to skæringsdatoer. | 31. oktober 2013 |

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNING (perforeret enkeltdosisblister)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipin besylat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRTELSE)

Filmovertrukne tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt og lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/11/730/001 | 14 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/009 | 14 tabletter (PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/002 | 28 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/010 | 28 tabletter (PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/003 | 30 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/004 | 56 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/011 | 56 tabletter (PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/007 | 56 tabletter (PVC/PCTFE enkelt dosis blister) |
| EU/1/11/730/005 | 90 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/006 | 98 tabletter (PVC/PCTFE blister) |

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING AF MULTPAKNING PÅ 98 (2 pakninger af 49 filmovertrukne tabletter) - UDEN BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipin besylat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49x1 tabletter.

Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt og lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/730/012 | 98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/008 | 98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE enkelt dosisblister) |

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON AF MULTPAKNING PÅ 98 (2 pakninger af 49 filmovertrukne tabletter) - INKLUSIVE BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipin besylat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning med 98 (2 pakninger af 49) tabletter
Multipakning med 98 (2 pakninger af 49x1) tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt og lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/11/730/012 | 98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/008 | 98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE enkelt-dosis blister) |

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVRING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasitrio 150 mg/5 mg/2,5 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNING (perforeret enkeltdosisblister)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipin besylat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRTELSE)

Filmovertrukne tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/730/013 | 14 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/021 | 14 tabletter (PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/014 | 28 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/022 | 28 tabletter (PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/015 | 30 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/016 | 56 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/023 | 56 tabletter (PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/019 | 56 tabletter (PVC/PCTFE enkelt dosisblister) |
| EU/1/11/730/017 | 90 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/018 | 98 tabletter (PVC/PCTFE blister) |

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING AF MULTPAKNING PÅ 98 (2 pakninger af 49 filmovertrukne tabletter) - UDEN BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipin besylat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49x1 tabletter.

Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/730/024 | 98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/020 | 98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE enkelt dosisblister) |

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON AF MULTPAKNING PÅ 98 (2 pakninger af 49 filmovertrukne tabletter) - INKLUSIVE BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipin besylat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning med 98 (2 pakninger af 49) tabletter
Multipakning med 98 (2 pakninger af 49x1) tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/11/730/024 | 98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/020 | 98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE enkeltdosisblister) |

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVRING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRILLESKRIFT

Rasitrio 300 mg/5 mg/2,5 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNING (perforeret enkeltdosisblister)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipin besylat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRTELSE)

Filmovertrukne tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/730/025 | 14 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/033 | 14 tabletter (PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/026 | 28 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/034 | 28 tabletter (PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/027 | 30 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/028 | 56 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/035 | 56 tabletter (PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/031 | 56 tabletter (PVC/PCTFE enkelt dosisblister) |
| EU/1/11/730/029 | 90 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/030 | 98 tabletter (PVC/PCTFE blister) |

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING AF MULTPAKNING PÅ 98 (2 pakninger af 49 filmovertrukne tabletter) - UDEN BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipin besylat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49x1 tabletter.

Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/730/036 | 98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/032 | 98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE enkelt dosisblister) |

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON AF MULTPAKNING PÅ 98 (2 pakninger af 49 filmovertrukne tabletter) - INKLUSIVE BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipin besylat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning med 98 (2 pakninger af 49) tabletter
Multipakning med 98 (2 pakninger af 49x1) tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/11/730/036 | 98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/032 | 98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE enkelt-dosis blister) |

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVRING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRUILLESKRIFT

Rasitrio 300 mg/5 mg/5 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg fillovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg fillovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNING (perforeret enkeltdosisblister)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat), 10 mg amlodipin (som amlodipin besylat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRTELSE)

Filmovertrukne tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/11/730/037 | 14 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/045 | 14 tabletter (PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/038 | 28 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/046 | 28 tabletter (PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/039 | 30 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/040 | 56 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/047 | 56 tabletter (PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/043 | 56 tabletter (PVC/PCTFE enkelt dosis blister) |
| EU/1/11/730/041 | 90 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/042 | 98 tabletter (PVC/PCTFE blister) |

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING AF MULTPAKNING PÅ 98 (2 pakninger af 49 filmovertrukne tabletter) - UDEN BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat), 10 mg amlodipin (som amlodipin besylat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49x1 tabletter.

Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/730/048 | 98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/044 | 98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE enkelt dosisblister) |

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON AF MULTPAKNING PÅ 98 (2 pakninger af 49 filmovertrukne tabletter) - INKLUSIVE BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat), 10 mg amlodipin (som amlodipin besylat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning med 98 (2 pakninger af 49) tabletter
Multipakning med 98 (2 pakninger af 49x1) tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/11/730/048 | 98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/044 | 98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE enkelt-dosis blister) |

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVRING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRUILLESKRIFT

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNING (perforeret enkeltdosisblister)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat), 10 mg amlodipin (som amlodipin besylat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRTELSE)

Filmovertrukne tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/730/049 | 14 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/057 | 14 tabletter (PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/050 | 28 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/058 | 28 tabletter (PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/051 | 30 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/052 | 56 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/059 | 56 tabletter (PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/055 | 56 tabletter (PVC/PCTFE enkelt dosisblister) |
| EU/1/11/730/053 | 90 tabletter (PVC/PCTFE blister) |
| EU/1/11/730/054 | 98 tabletter (PVC/PCTFE blister) |

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING AF MULTPAKNING PÅ 98 (2 pakninger af 49 filmovertrukne tabletter) - UDEN BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat), 10 mg amlodipin (som amlodipin besylat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49x1 tabletter.

Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/730/060 | 98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/056 | 98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE enkelt dosisblister) |

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON AF MULTPAKNING PÅ 98 (2 pakninger af 49 filmovertrukne tabletter) - INKLUSIVE BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat), 10 mg amlodipin (som amlodipin besylat) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning med 98 (2 pakninger af 49) tabletter
Multipakning med 98 (2 pakninger af 49x1) tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/730/060 | 98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blister) |
| EU/1/11/730/056 | 98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE enkelt-dosisblister) |

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVRING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRILLESKRIFT

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteketspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rasitrio
3. Sådan skal du tage Rasitrio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Rasitrio indeholder tre aktive stoffer, der hedder aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid. Alle tre stoffer hjælper med at kontrollere højt blodtryk (hypertension).

- Aliskiren tilhører en klasse af medicin, kaldet reninhæmmere. De nedsætter den mængde angiotensin-II, kroppen kan producere. Angiotensin-II får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket. Når mængden af angiotensin-II mindskes, kan blodkarrene slappe af, og det sænker blodtrykket.
- Amlodipin tilhører en gruppe stoffer, som hedder calcium-antagonister, der hjælper til med at kontrollere forhøjet blodtryk. Amlodipin får blodkarrene til at udvide sig og slappe af, hvilket sænker blodtrykket.
- Hydrochlorthiazid tilhører en klasse af medicin, som kaldes thiaziddiuretika. Hydrochlorthiazid øger mængden af urin, hvilket også hjælper med at sænke blodtrykket.

Forhøjet blodtryk øger belastningen på hjerte og blodkar. Hvis det fortsætter i lang tid, kan det beskadige blodkarrene i hjernen, hjertet og nyrerne, som kan føre til slagtilfælde, hjertesvigt, hjerteanfald eller nyresvigt. Når blodtrykket sænkes til normalt niveau, mindskes risikoen for at få disse sygdomme.

Anvendelse

Rasitrio bruges til behandling af forhøjet blodtryk hos voksne patienter, som allerede har sit blodtryk kontrolleret med aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid taget som separate lægemidler givet samtidigt. Disse patienter kan derfor have en fordel ved at tage én tablet, der indeholder alle tre stoffer.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rasitrio

Tag ikke Rasitrio

- hvis du er allergisk over for aliskiren, over for amlodipin eller over for anden medicin med dihydropyridinderivater (kendt som calciumantagonister), over for hydrochlorthiazid, sulfonamidaflødt medicin (medicin, der anvendes til at behandle bryst- eller urinvejsinfektioner) eller over for et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Hvis du mener, at du er allergisk, skal du ikke tage Rasitrio og kontakte lægen for vejledning.
- hvis du har oplevet følgende typer angioødem (svært ved at trække vejret eller at synke eller har haft hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge):
 - angioødem når du har taget aliskiren
 - arveligt angioødem
 - angioødem uden kendt årsag
- hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten (brug af Rasitrio tidligt i graviditeten bør også undgås – se afsnittet om Graviditet).
- hvis du har svære leverproblemer.
- hvis du har svære nyreproblemer.
- hvis du ikke producerer urin (anuri).
- hvis niveauet af kalium i dit blod er lavere end normalt, selvom du bliver behandlet for det.
- hvis niveauet af natrium i dit blod er for lavt.
- hvis niveauet af calcium i dit blod er for højt.
- hvis du har urinsyregigt (urinsyrekrystaller i leddene).
- hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:
 - ciclosporin (medicin, der bruges til organtransplantation for at undgå afstødning af organet. Bruges også til andre tilstande, fx gigt eller hudekssem)
 - itraconazol (medicin, der bruges til behandling af svampeinfektioner)
 - quinidin (medicin, som bruges til at korrigere hjerterytmen)
- hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion, og du behandles med nogen af følgende typer lægemidler, som bruges til at behandle for højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.eller
 - en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- hvis du har et meget lavt blodtryk
- hvis du lider af shock, inkl. kardiogent shock
- hvis du har en forsnævring af aortaklappen (aortastenose)
- hvis du har hjerte-problemer efter et akut hjertetilfælde

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, skal du ikke tage Rasitrio og du skal kontakte din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Rasitrio:

- hvis du lider af opkastning eller diarré, eller hvis du tager et diuretikum (medicin, som øger den mængde urin, du producerer)
- hvis du tidligere har haft angioødem (svært ved at trække vejret eller at synke eller hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge). Hvis det sker, skal du stoppe med at tage Rasitrio og du skal kontakte din læge
- hvis du har hjerte-problemer
- hvis du er på en salt-fattig diæt
- hvis din urinmængde er markant nedsat i 24 timer eller længere tid, og/eller hvis du har alvorlige nyreproblemer (fx hvis dialyse er nødvendig), gælder også hvis du fået en nyretransplantation eller har en forsnævring eller blokade af blodårerne som tilfører blod til nyrene
- hvis du har nedsat nyrefunktion, vil din læge nøje overveje, om Rasitrio er egnet til dig, og kan vælge at følge dig nøje

- hvis du har leverproblemer (nedsat leverfunktion)
- hvis du har sukkersyge (diabetes, højt blodsukker)
- hvis du har et højt niveau af kolesterol eller triglycerider i blodet
- hvis du lider af en sygdom kaldet lupus erythematosus (også kaldet ”lupus” eller ”SLE”)
- hvis du har allergi eller astma
- hvis du tager nogen af følgende typer medicin, som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
 - en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- hvis du er 65 år eller ældre (se punktet Ældre (i alderen 65 år eller derover) herunder)
- hvis der er tegn og symptomer såsom unormal tørst, tør mund, generel svaghed, sløvhed, rastløshed, muskelsmerter eller -kramper, svaghed, lavt blodtryk, nedsat urinproduktion, kvalme, opkastning eller unormalt hurtige hjerteslag, som kan tyde på en overdreven virkning af hydrochlorthiazid (et af de aktive stoffer i Rasitrio)
- hvis du oplever hudreaktioner, som fx udslæt efter at have været i solen
- hvis du oplever nedsat syn eller øjensmerter. Dette kan være symptomer på øget tryk i øjet og kan opstå inden for timer eller uger efter indtagelse af Rasitrio. Det kan medføre permanent synstab, hvis det ikke bliver behandlet
- hvis du har nyrearteriestenose (forsnævring af blodkarrene til en eller begge nyrer)
- hvis du har alvorligt hjertesvigt (en hjertesygdom, hvor dit hjerte ikke kan pumpe tilstrækkeligt blod rundt i kroppen)

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Rasitrio frarådes i den tidlige periode af graviditeten og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages på dette tidspunkt (se afsnittet om Graviditet).

Børn og teenagere

Rasitrio bør ikke bruges til børn og teenagere op til 18 år.

Ældre

Du skal fortælle din læge, hvis du er 65 år eller derover, da du muligvis er mere følsom for bivirkninger, som er relateret til højt blodtryk (se punkt 4 om bivirkninger). Din læge vil omhyggeligt overveje, om Rasitrio er velegnet til dig. Hvis du er 75 år eller derover, vil din læge muligvis kontrollere dit blodtryk jævnligt.

Hos de fleste patienter på 65 år og derover giver en dosis på 300 mg aliskiren ikke yderligere blodtryksnedsættelse sammenlignet med en dosis på 150 mg.

Brug af anden medicin sammen med Rasitrio

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Tag ikke Rasitrio og kontakt din læge, hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:

- ciclosporin (medicin, der bruges i forbindelse med organtransplantation for at undgå afstødning af organet. Bruges også til andre tilstande, fx gigt eller hudeksem)
- itraconazol (medicin, der bruges til behandling af svampeinfektioner)
- quinidin (medicin, som bruges mod forstyrrelser i hjerterytmen)
- hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion, og du tager nogen af følgende typer medicin, som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
 - en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.

Fortæl det til din læge, hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:

- medicin eller andre stoffer, der øger indholdet af kalium i dit blod. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, samt kaliumbesparende medicin og heparin.
- medicin, som kan nedsætte mængden af kalium i dit blod, som fx diuretika (vanddrivende tabletter), kortikosteroider, afføringsmidler, carbenoxolon, amphotericin eller benzylpenicillin.
- medicin, som nedsætter blodtrykket, inkl. methyldopa.
- medicin, som bruges til at øge blodtrykket, som fx noradrenalin og adrenalin.
- medicin, som kan medføre ”torsades de pointes” (uregelmæssig hjerterytme), som fx antiarytmika (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer) og visse antipsykotika.
- ketoconazol, medicin, der bruges til at behandle svampeinfektioner.
- verapamil, medicin, der bruges til at sænke forhøjet blodtryk, til at korrigere hjerterytmen eller til at behandle hjertekrampe (angina pectoris).
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin, der er antibiotika og bruges til behandling af infektioner.
- amiodaron, medicin, der bruges til behandling af unormal hjerterytme.
- atorvastatin, medicin, der bruges til behandling af forhøjet kolesterol.
- furosemid eller torasemid, er medicin, der tilhører gruppen diuretika og bruges til at øge urinproduktionen. Diuretika bruges også til behandling af visse hjerteproblemer (hjertesvigt) eller ophobning af væske (ødem).
- medicin, som kan nedsætte mængden af natrium i dit blod, såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika (carbamazepin).
- rifampicin, medicin, der bruges til at forebygge eller behandle infektioner.
- prikbladet perikum (*hypericum perforatum*), naturmedicin, der bruges til at højne humøret.
- smertestillende medicin/gigtmedicin, såsom non-steroid anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inkl. selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (Cox-2-hæmmere) (bruges hovedsageligt af patienter over 65 år).
- diltiazem, medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer.
- ritonavir, medicin til behandling af virusinfektioner.
- lithium (medicin til behandling af visse typer depression).
- visse afføringsmidler.
- medicin til behandling af urinsyre-gigt som fx allupurionol.
- digoxin og andre digitalisglykosider (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer).
- D-vitamin og calciumsalte.
- en af følgende typer medicin som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.eller
 - en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- medicin til kontrol af hjerterytmen.
- medicin til behandling af sukkersyge (diabetes mellitus) (oral medicin såsom metformin, eller insulin).
- medicin, som kan øge blodsukkeret, som fx betablokkere og diazoxid.
- steroider.
- cytotoxisk medicin (anvendes til behandling af kræft), som fx methotrexat og cyclophosphamid.
- gigtmedicin.
- medicin til behandling af halsbrand og inflammation (fx carbenoxolon).
- muskelrelaksantia (medicin, som bruges under operationer til at afslappe musklerne).
- amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, bruges også til behandling af eller for at forebygge visse virus-infektioner).
- antikolinerge stoffer (medicin, som bruges til at behandle forskellige sygdomme som fx gastrointestinale kramper, urinblærekramper, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom samt i forbindelse med narkose).

- colestyramin og colestipol eller andre ionbytterresiner (medicin, der primært bruges til behandling af forhøjet fedtniveau i blodet).
- alkohol, sovemedicin og narkosemedicin (medicin, der bruges ved operationer og andre procedurer).
- iodkontrastmidler (stoffer, som bruges til billeddiagnostik).

Det kan være nødvendigt at din læge ændrer din dosis og/eller tager andre forholdsregler, hvis du bruger et af følgende lægemidler:

- furosemid eller torasemid, er medicin, der tilhører gruppen kaldet diuretika og som bruges til at øge mængden af den urin, du producerer. Diuretika bruges også til behandling af visse hjerteproblemer (hjertesvigt) eller ophobning af væske (ødem)
- visse lægemidler, som bruges til behandling af infektioner, som fx ketoconazol, amphotericin eller benzylpencillin

Brug af Rasitrio sammen med mad og drikke

Du skal tage dette lægemiddel sammen med et let måltid mad én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage dette lægemiddel sammen med grapefrugtjuice.

Hvis du drikker alkohol, mens du behandles med dette lægemiddel, kan du på grund af hydrochlorthiazid-indholdet i Rasitrio opleve øget svimmelhed, når du rejser dig fra siddende stilling.

Graviditet

Du må ikke tage dette lægemiddel, hvis du er gravid (se afsnittet ”Tag ikke Rasitrio”). Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du straks stoppe med at tage det og kontakte din læge. Hvis du har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel. Normalt vil din læge råde dig til at stoppe med at tage Rasitrio, inden du bliver gravid og råde dig til at tage anden medicin i stedet for Rasitrio. Rasitrio frarådes i den tidlige periode af graviditeten, og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, fordi det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages efter tredje måned af graviditeten.

Amning

Fortæl det til din læge, hvis du ammer, eller hvis du skal starte med at amme. Behandling med Rasitrio frarådes til mødre, som ammer. Hvis du ønsker at amme, kan din læge vælge en anden behandling til dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Denne medicin kan få dig til at føle dig svimmel. Hvis du oplever dette, må du ikke køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du tage Rasitrio

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning og overskrid ikke den anbefalede dosis. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis af Rasitrio er en tablet daglig.

Indtagelse

Synk tabletten hel sammen med vand. Du bør tage dette lægemiddel sammen med et let måltid mad, én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage dette lægemiddel sammen med grapefrugtjuice.

Hvis du har taget for meget Rasitrio

Hvis du er kommet til at tage for mange Rasitrio-tabletter, skal du straks kontakte en læge. Det kan være nødvendigt med lægebehandling.

Hvis du har glemt at tage Rasitrio

Hvis du glemmer at tage en dosis af denne medicin, skal du tage den så snart, du kommer i tanker om det, og derefter tage den næste dosis til sædvanlig tid. Hvis det næsten er tid til den næste dosis, skal du bare tage den næste tablet til sædvanlig tid. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis (to tabletter samtidig) som erstatning for den glemte tablet.

Du må ikke stoppe med denne medicin, selvom du har det godt (medmindre du har aftalt det med din læge).

Mennesker med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på dette problem. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager medicinen nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selvom du føler dig rask.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger indberettet med Rasitrio:

Almindelig bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- svimmelhed
- lavt blodtryk
- hævede hænder, ankler og fødder (perifert ødem)

Kontakt din læge omgående hvis du oplever følgende i starten af din behandling:

Besvimelse og/eller uklarhed i forbindelse med lavt blodtryk kan opstå i begyndelsen af behandlingen med Rasitrio. Patienter på 65 år eller derover er mere følsomme for bivirkninger, der er relateret til lavt blodtryk. I kliniske forsøg forekom lavt blodtryk oftere hos patienter, der tog Rasitrio, end hos patienter, der kun tog en kombination af to aktive stoffer: aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorthiazid eller amlodipin/hydrochlorthiazid (se punkt 2).

De følgende, muligvis alvorlige, bivirkninger er blevet indberettet med lægemidler, der kun indeholder aliskiren, amlodipin eller hydrochlorthiazid.

Aliskiren

Nogle bivirkninger kan være alvorlige (hyppighed ikke kendt):

Nogle få patienter har oplevet disse alvorlige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter). **Kontakt din læge med det samme, hvis du oplever noget af følgende:**

- Alvorlige allergiske reaktioner med symptomer som fx udslæt, kløe, hævet ansigt, læber eller tunge, besvær med at trække vejret, svimmelhed.
- Kvalme, manglende appetit, mørk-farvet urin eller gulfarvning af hud og øjne (tegn på leversygdom).

Bivirkninger

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- diarré
- ledsmerter
- højt indhold af kalium i blodet
- svimmelhed

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter)

- hududslæt (dette kan også være symptomer på en overfølsomhedsreaktion eller angioødem – se ”Sjældne” bivirkninger herunder)
- nyreproblemer, inklusive akut nyresvigt (svært nedsat urinproduktion)
- hævede hænder, ankler eller fødder (væskeansamlinger)
- alvorlige hudreaktioner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller bivirkninger fra slimhinden i munden - rød hud, blæredannelse omkring læber, øjne eller mund, hudafskalning, feber)
- lavt blodtryk
- hjertebanken
- hoste
- kløe, kløende udslæt (nældefeber)
- forhøjede leverenzzymer.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk reaktion)
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner)
- angioødem (symptomerne kan være besvær med at trække vejret eller med at synke, udslæt, kløe, nældefeber, hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge eller svimmelhed)
- forhøjet indhold af kreatinin i blodet
- Hudrødme (erytem)

Amlodipin

Hos patienter, der tager amlodipin alene, er følgende blevet indberettet:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- søvnighed
- svimmelhed
- hovedpine (især i begyndelsen af behandlingen)
- hedeture
- mavesmerter
- kvalme
- hævede ankler
- hævelse
- træthed
- hjertebanken

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter)

- søvnløshed
- humørsvingninger (inklusive angst)
- depression
- rysten
- smagsforstyrrelser
- pludseligt kortvarigt tab af bevidsthed
- nedsat følsomhed i huden
- prikken eller følelsesløshed
- synsforstyrrelse (inklusive dobbeltsyn)
- ringen for ørene
- lavt blodtryk
- åndenød
- løbenæse
- opkastning
- ubehag i maven efter et måltid
- ændringer i tarmfunktionen (inklusive diarré og forstoppelse)
- mundtørhed

- hårtab
- røde områder på huden
- misfarvning af huden
- øget svedtendens
- kløe; udslæt
- alment udslæt
- ledsmerter
- muskelsmerter
- muskelkramper
- rygsmerter
- problemer med vandladningen
- natlig vandladning
- øget behov for vandladning
- impotens
- forstørrede bryster hos mænd
- brystmerter
- svækkelse
- smerte
- føler sig utilpas
- vægtøgning
- vægttab

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- forvirring

Meget sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- lavt niveau af hvide blodlegemer og blodplader
- overfølsomhedsreaktioner med symptomer såsom udslæt, kløe, nældefeber, besvær med at trække vejret og med at synke, svimmelhed
- højt blodsukker
- øget muskelstivhed og svært ved at strække ud
- følelse af snurren og følelsesløshed med fornemmelse af brændende fingre og tær
- hjerteanfald
- uregelmæssigt hjerteslag
- betændelse i blodkarrene
- hoste
- kraftig smerte i øvre del af maven
- betændelse i mavehinden
- blødende, ømme eller hævede gummer
- betændelse i leveren
- lidelser i leveren, som kan opstå sammen med gulfarvning af hud og øjne eller mørk farvet urin
- unormale resultater i leverfunktionstest
- angioødem (besvær med at trække vejret eller med at synke, eller hævet ansigt, hænder og fødder, øjne, læber og/eller tunge)
- hudreaktioner med rødme og afskalning, blister omkring læber, øjne eller mund; tør hud, udslæt og kløende udslæt
- hududslæt med flager eller afskalning; udslæt, rød hud; blister omkring læber, øjne eller mund, hudafskalning, feber
- hævelse især af ansigt og svælg
- øget følsomhed i huden over for solen

Hydrochlorthiazid

Hos patienter, der fik hydrochlorthiazid alene, er følgende indberettet, hyppigheden kan dog ikke estimeres ud fra den tilgængelige data:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- lavt indhold af kalium i blodet
- forhøjet indhold af lipider (fedt) i blodet

Almindelig (forekommer op til 1 ud af 10 patienter)

- højt indhold af urinsyre i blodet
- lavt indhold af magnesium i blodet
- lavt indhold af natrium i blodet
- svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig
- nedsat appetit
- kvalme og opkastning
- kløende udslæt og andre former for udslæt
- manglende evne til at få eller vedligeholde erektion

Sjældne (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- lavt antal blodplader (sometider med blødning eller blå mærker under huden)
- højt indhold af calcium i blodet
- højt blodsukker
- forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes
- nedtrykthed (depression)
- søvnforstyrrelser
- svimmelhed
- hovedpine
- prikken i huden eller følelsesløshed
- synsforstyrrelser
- uregelmæssig hjerterytme (puls)
- ubehag i maven
- forstoppelse
- diarré
- leversygdomme, der kan optræde sammen med gulfarvning af hud og øjne
- øget hudfølsomhed over for sol
- sukker i urinen

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- feber, ondt i halsen eller sår i munden, øget hyppighed af infektioner (manglende eller lavt antal hvide blodlegemer)
- bleg hud, træthed, åndenød, mørkfarvet urin (hæmolytisk anæmi)
- udslæt, kløe, nældefeber, besvær med vejrtrækningen eller med at synke, svimmelhed (overfølsomhedsreaktioner)
- forvirring, træthed, muskelsammentrækninger og -kramper, hurtigt åndedræt (hypokloræmisk alkalose)
- åndedrætsbesvær med feber, hoste, hvæsen, åndenød (respiratorisk lidelse, der indbefatter lungebetændelse og lungeødem)
- svære smerter øverst i maven (betændelse i bugspytkirtlen)
- udslæt i ansigtet, ledsmerter, muskelsygdomme, feber (lupus erythematosus)
- betændelse i blodårer med symptomer som fx udslæt, purpurrøde pletter, feber (vaskulitis)
- svær hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelser på læber, øjne eller mund, afskalning af hud, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- svaghedsfølelse
- blå mærker og hyppige infektioner (aplastisk anæmi)
- nedsat syn eller øjensmerter på grund af højt tryk i øjet (kan være tegn på akut lukketvinklet glaukom)
- alvorlig hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelse på læber, øjne eller mund, afskalning af hud, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- stærkt nedsat urinmængde (kan være tegn på nyresygdom eller nyresvigt), svaghed (asteni)
- feber

Fortæl det til din læge, hvis nogle af disse bivirkninger påvirker dig alvorligt. Det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen med Rasitrio.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterfolien efter EXP. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar Rasitrio-tabletterne i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt og lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rasitrio indeholder

- Hver Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg overtrukket tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat), 5 mg amlodipin (som besylat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid. Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLINSK cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, hypromellose, titandioxid (E 171), macrogol, talcum, rød jernoxid (E 172), sort jernoxid (E 173).

Udseende og pakningsstørrelser

- Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter er violet-hvide, ovale tabletter præget med "YIY" på den ene side og "NVR" på den anden side.

Rasitrio er tilgængelig i pakninger, der indeholder 14, 28, 56, 98 tabletter i kalenderpakninger. Det er også tilgængeligt i multipakninger på 98 tabletter (2 pakninger af 49) i kalenderpakninger.

Rasitrio er tilgængelig i pakninger, der indeholder 30 eller 90 tabletter i blister.

Rasitrio er tilgængelig i pakninger, der indeholder 56x1 tabletter i perforerede enkelt dosis blisterpakninger.

Det er også tilgængeligt i multipakninger på 98x1 tabletter (2 pakninger af 49x1) i perforerede enkelt dosis blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma S.p.A.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteketspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rasitrio
3. Sådan skal du tage Rasitrio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Rasitrio indeholder tre aktive stoffer, der hedder aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid. Alle tre stoffer hjælper med at kontrollere højt blodtryk (hypertension).

- Aliskiren tilhører en klasse af medicin, kaldet reninhæmmere. De nedsætter den mængde angiotensin-II, kroppen kan producere. Angiotensin-II får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket. Når mængden af angiotensin-II mindskes, kan blodkarrene slappe af, og det sænker blodtrykket.
- Amlodipin tilhører en gruppe stoffer, som hedder calcium-antagonister, der hjælper til med at kontrollere forhøjet blodtryk. Amlodipin får blodkarrene til at udvide sig og slappe af, hvilket sænker blodtrykket.
- Hydrochlorthiazid tilhører en klasse af medicin, som kaldes thiaziddiuretika. Hydrochlorthiazid øger mængden af urin, hvilket også hjælper med at sænke blodtrykket.

Forhøjet blodtryk øger belastningen på hjerte og blodkar. Hvis det fortsætter i lang tid, kan det beskadige blodkarrene i hjernen, hjertet og nyrerne, som kan føre til slagtilfælde, hjertesvigt, hjerteanfald eller nyresvigt. Når blodtrykket sænkes til normalt niveau, mindskes risikoen for at få disse sygdomme.

Anvendelse

Rasitrio bruges til behandling af forhøjet blodtryk hos voksne patienter, som allerede har sit blodtryk kontrolleret med aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid taget som separate lægemidler givet samtidigt. Disse patienter kan derfor have en fordel ved at tage én tablet, der indeholder alle tre stoffer.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rasitrio

Tag ikke Rasitrio

- hvis du er allergisk over for aliskiren, over for amlodipin eller over for anden medicin med dihydropyridinderivater (kendt som calciumantagonister), over for hydrochlorthiazid, sulfonamidaflødt medicin (medicin, der anvendes til at behandle bryst- eller urinvejsinfektioner) eller over for et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Hvis du mener, at du er allergisk, skal du ikke tage Rasitrio og kontakte lægen for vejledning.
- hvis du har oplevet følgende typer angioødem (svært ved at trække vejret eller at synke eller har haft hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge):
 - angioødem når du har taget aliskiren
 - arveligt angioødem
 - angioødem uden kendt årsag
- hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten (brug af Rasitrio tidligt i graviditeten bør også undgås – se afsnittet om Graviditet).
- hvis du har svære leverproblemer.
- hvis du har svære nyreproblemer.
- hvis du ikke producerer urin (anuri).
- hvis niveauet af kalium i dit blod er lavere end normalt, selvom du bliver behandlet for det.
- hvis niveauet af natrium i dit blod er for lavt.
- hvis niveauet af calcium i dit blod er for højt.
- hvis du har urinsyregigt (urinsyrekrystaller i leddene).
- hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:
 - ciclosporin (medicin, der bruges til organtransplantation for at undgå afstødning af organet. Bruges også til andre tilstande, fx gigt eller hudekssem)
 - itraconazol (medicin, der bruges til behandling af svampeinfektioner)
 - quinidin (medicin, som bruges til at korrigere hjerterytmen)
- hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion, og du behandles med nogen af følgende typer lægemidler, som bruges til at behandle højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.eller
 - en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- hvis du har et meget lavt blodtryk
- hvis du lider af shock, inkl. kardiogent shock
- hvis du har en forsnævring af aortaklappen (aortastenose)
- hvis du har hjerte-problemer efter et akut hjertetilfælde

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, skal du ikke tage Rasitrio og du skal kontakte din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Rasitrio:

- hvis du lider af opkastning eller diarré, eller hvis du tager et diuretikum (medicin, som øger den mængde urin, du producerer)
- hvis du tidligere har haft angioødem (svært ved at trække vejret eller at synke eller hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge). Hvis det sker, skal du stoppe med at tage Rasitrio og du skal kontakte din læge
- hvis du har hjerteproblemer
- hvis du er på en salt-fattig diæt
- hvis din urinmængde er markant nedsat i 24 timer eller længere tid, og/eller hvis du har alvorlige nyreproblemer (fx hvis dialyse er nødvendig), gælder også hvis du fået en nyretransplantation eller har en forsnævring eller blokade af blodårerne som tilfører blod til nyrene
- hvis du har nedsat nyrefunktion, vil din læge nøje overveje, om Rasitrio er egnet til dig, og kan vælge at følge dig nøje

- hvis du har leverproblemer (nedsat leverfunktion)
- hvis du har sukkersyge (diabetes, højt blodsukker)
- hvis du har et højt niveau af kolesterol eller triglycerider i blodet
- hvis du lider af en sygdom kaldet lupus erythematosus (også kaldet ”lupus” eller ”SLE”)
- hvis du har allergi eller astma
- hvis du tager nogen af følgende typer medicin, som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
 - en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- hvis du er 65 år eller ældre (se punktet Ældre (i alderen 65 år eller derover) herunder)
- hvis der er tegn og symptomer såsom unormal tørst, tør mund, generel svaghed, sløvhed, rastløshed, muskelsmerter eller -kramper, svaghed, lavt blodtryk, nedsat urinproduktion, kvalme, opkastning eller unormalt hurtige hjerteslag, som kan tyde på en overdreven virkning af hydrochlorthiazid (et af de aktive stoffer i Rasitrio)
- hvis du oplever hudreaktioner, som fx udslæt efter at have været i solen
- hvis du oplever nedsat syn eller øjensmerter. Dette kan være symptomer på øget tryk i øjet og kan opstå inden for timer eller uger efter indtagelse af Rasitrio. Det kan medføre permanent synstab, hvis det ikke bliver behandlet
- hvis du har nyrearteriestenose (forsnævring af blodkarrene til en eller begge nyrer)
- hvis du har alvorligt hjertesvigt (en hjertesygdom, hvor dit hjerte ikke kan pumpe tilstrækkeligt blod rundt i kroppen)

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Rasitrio frarådes i den tidlige periode af graviditeten og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages på dette tidspunkt (se afsnittet om Graviditet).

Børn og teenagere

Rasitrio bør ikke bruges til børn og teenagere op til 18 år.

Ældre

Du skal fortælle din læge, hvis du er 65 år eller derover, da du muligvis er mere følsom for bivirkninger, som er relateret til højt blodtryk (se punkt 4 om bivirkninger). Din læge vil omhyggeligt overveje, om Rasitrio er velegnet til dig. Hvis du er 75 år eller derover, vil din læge muligvis kontrollere dit blodtryk jævnligt.

Hos de fleste patienter på 65 år og derover giver en dosis på 300 mg aliskiren ikke yderligere blodtryksnedsættelse sammenlignet med en dosis på 150 mg.

Brug af anden medicin sammen med Rasitrio

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Tag ikke Rasitrio og kontakt din læge, hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:

- ciclosporin (medicin, der bruges i forbindelse med organtransplantation for at undgå afstødning af organet. Bruges også til andre tilstande, fx gigt eller hudeksem)
- itraconazol (medicin, der bruges til behandling af svampeinfektioner)
- quinidin (medicin, som bruges mod forstyrrelser i hjerterytmen)
- hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion, og du tager nogen af følgende typer medicin, som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
 - en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.

Fortæl det til din læge, hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:

- medicin eller andre stoffer, der øger indholdet af kalium i dit blod. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, samt kaliumbesparende medicin og heparin.
- medicin, som kan nedsætte mængden af kalium i dit blod, som fx diuretika (vanddrivende tabletter), kortikosteroider, afføringsmidler, carbenoxolon, amphotericin eller benzylpenicillin.
- medicin, som nedsætter blodtrykket, inkl. methyldopa.
- medicin, som bruges til at øge blodtrykket, som fx noradrenalin og adrenalin.
- medicin, som kan medføre ”torsades de pointes” (uregelmæssig hjerterytm), som fx antiarytmika (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer) og visse antipsykotika.
- ketoconazol, medicin, der bruges til at behandle svampeinfektioner.
- verapamil, medicin, der bruges til at sænke forhøjet blodtryk, til at korrigere hjerterytmien eller til at behandle hjertekrampe (angina pectoris).
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin, der er antibiotika og bruges til behandling af infektioner.
- amiodaron, medicin, der bruges til behandling af unormal hjerterytm.
- atorvastatin, medicin, der bruges til behandling af forhøjet kolesterol.
- Furosemid eller torasemid, er medicin, der tilhører gruppen diuretika og bruges til at øge urinproduktionen. Diuretika bruges også til behandling af visse hjerteproblemer (hjertesvigt) eller ophobning af væske (ødem).
- medicin, som kan nedsætte mængden af natrium i dit blod, såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika (carbamazepin).
- rifampicin, medicin, der bruges til at forebygge eller behandle infektioner.
- prikbladet perikum (*hypericum perforatum*), naturmedicin, der bruges til at højne humøret.
- smertestillende medicin/gigtmedicin, såsom non-steroid anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inkl. selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (Cox-2-hæmmere) (bruges hovedsageligt af patienter over 65 år).
- diltiazem, medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer.
- ritonavir, medicin til behandling af virusinfektioner.
- lithium (medicin til behandling af visse typer depression).
- visse afføringsmidler.
- medicin til behandling af urinsyre-gigt som fx allupurionol.
- digoxin og andre digitalisglykosider (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer).
- D-vitamin og calciumsalte.
- en af følgende typer medicin, som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.eller
 - en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- medicin til kontrol af hjerterytmien.
- medicin til behandling af sukkersyge (diabetes mellitus) (oral medicin såsom metformin, eller insulin).
- medicin, som kan øge blodsukkeret, som fx betablokkere og diazoxid.
- steroider.
- cytotoxisk medicin (anvendes til behandling af kræft), som fx methotrexat og cyclophosphamid.
- gigtmedicin.
- medicin til behandling af halsbrand og inflammation (fx carbenoxolon).
- muskelrelaksantia (medicin, som bruges under operationer til at afslappe musklerne).
- amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, bruges også til behandling af eller for at forebygge visse virus-infektioner).
- antikolinerge stoffer (medicin, som bruges til at behandle forskellige sygdomme som fx gastrointestinale kramper, urinblærekramper, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom samt i forbindelse med narkose.

- colestyramin og colestipol eller andre ionbytterresiner (medicin, der primært bruges til behandling af forhøjet fedtniveau i blodet).
- alkohol, sovemedicin og narkosemedicin (medicin, der bruges ved operationer og andre procedurer).
- iodkontrastmidler (stoffer, som bruges til billeddiagnostik).

Det kan være nødvendigt at din læge ændrer din dosis og/eller tager andre forholdsregler, hvis du bruger et af følgende lægemidler:

- furosemid eller torasemid, er medicin, der tilhører gruppen kaldet diuretika og som bruges til at øge mængden af den urin, du producerer. Diuretika bruges også til behandling af visse hjerteproblemer (hjertesvigt) eller ophobning af væske (ødem)
- visse lægemidler, som bruges til behandling af infektioner, som fx ketoconazol, amphotericin eller benzylpencillin

Brug af Rasitrio sammen med mad og drikke

Du skal tage dette lægemiddel sammen med et let måltid mad én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage dette lægemiddel sammen med grapefrugtjuice.

Hvis du drikker alkohol, mens du behandles med dette lægemiddel, kan du på grund af hydrochlorthiazid-indholdet i Rasitrio opleve øget svimmelhed, når du rejser dig fra siddende stilling.

Graviditet

Du må ikke tage dette lægemiddel, hvis du er gravid (se afsnittet ”Tag ikke Rasitrio”). Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du straks stoppe med at tage det og kontakte din læge. Hvis du har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel. Normalt vil din læge råde dig til at stoppe med at tage Rasitrio, inden du bliver gravid og råde dig til at tage anden medicin i stedet for Rasitrio. Rasitrio frarådes i den tidlige periode af graviditeten, og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, fordi det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages efter tredje måned af graviditeten.

Amning

Fortæl det til din læge, hvis du ammer, eller hvis du skal starte med at amme. Behandling med Rasitrio frarådes til mødre, som ammer. Hvis du ønsker at amme, kan din læge vælge en anden behandling til dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Denne medicin kan få dig til at føle dig svimmel. Hvis du oplever dette, må du ikke køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du tage Rasitrio

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning og overskrid ikke den anbefalede dosis. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis af Rasitrio er en tablet daglig.

Indtagelse

Synk tabletten hel sammen med vand. Du bør tage dette lægemiddel sammen med et let måltid mad, én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage dette lægemiddel sammen med grapefrugtjuice.

Hvis du har taget for meget Rasitrio

Hvis du er kommet til at tage for mange Rasitrio-tabletter, skal du straks kontakte en læge. Det kan være nødvendigt med lægebehandling.

Hvis du har glemt at tage Rasitrio

Hvis du glemmer at tage en dosis af denne medicin, skal du tage den så snart, du kommer i tanker om det, og derefter tage den næste dosis til sædvanlig tid. Hvis det næsten er tid til den næste dosis, skal du bare tage den næste tablet til sædvanlig tid. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis (to tabletter samtidig) som erstatning for den glemte tablet.

Du må ikke stoppe med denne medicin, selvom du har det godt (medmindre du har aftalt det med din læge).

Mennesker med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på dette problem. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager medicinen nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selvom du føler dig rask.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger indberettet med Rasitrio:

Almindelig bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- svimmelhed
- lavt blodtryk
- hævede hænder, ankler og fødder (perifert ødem)

Kontakt din læge omgående hvis du oplever følgende i starten af din behandling:

Besvimelse og/eller uklarhed i forbindelse med lavt blodtryk kan opstå i begyndelsen af behandlingen med Rasitrio. Patienter på 65 år eller derover er mere følsomme for bivirkninger, der er relateret til lavt blodtryk. I kliniske forsøg forekom lavt blodtryk oftere hos patienter, der tog Rasitrio, end hos patienter, der kun tog en kombination af to aktive stoffer: aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorthiazid eller amlodipin/hydrochlorthiazid (se punkt 2).

De følgende, muligvis alvorlige, bivirkninger er blevet indberettet med lægemidler, der kun indeholder aliskiren, amlodipin eller hydrochlorthiazid.

Aliskiren

Nogle bivirkninger kan være alvorlige (hyppighed ikke kendt):

Nogle få patienter har oplevet disse alvorlige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter). **Kontakt din læge med det samme, hvis du oplever noget af følgende:**

- Alvorlige allergiske reaktioner med symptomer som fx udslæt, kløe, hævet ansigt, læber eller tunge, besvær med at trække vejret, svimmelhed.
- Kvalme, manglende appetit, mørk-farvet urin eller gulfarvning af hud og øjne (tegn på leversygdom).

Bivirkninger

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- diarré
- ledsmerter
- højt indhold af kalium i blodet
- svimmelhed

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter)

- hududslæt (dette kan også være symptomer på en overfølsomhedsreaktion eller angioødem – se ”Sjældne” bivirkninger herunder)
- nyreproblemer, inklusive akut nyresvigt (svært nedsat urinproduktion)
- hævede hænder, ankler eller fødder (væskeansamlinger)
- alvorlige hudreaktioner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller bivirkninger fra slimhinden i munden - rød hud, blæredannelse omkring læber, øjne eller mund, hudafskalning, feber)
- lavt blodtryk
- hjertebanken
- hoste
- kløe, kløende udslæt (nældefeber)
- forhøjede leverenzzymer.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk reaktion)
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner)
- angioødem (symptomerne kan være besvær med at trække vejret eller med at synke, udslæt, kløe, nældefeber, hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge eller svimmelhed)
- forhøjet indhold af kreatinin i blodet
- Hudrødme (erytem)

Amlodipin

Hos patienter, der tager amlodipin alene, er følgende blevet indberettet:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- søvnighed
- svimmelhed
- hovedpine (især i begyndelsen af behandlingen)
- hedeture
- mavesmerter
- kvalme
- hævede ankler
- hævelse
- træthed
- hjertebanken

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter)

- søvnløshed
- humørsvingninger (inklusive angst)
- depression
- rysten
- smagsforstyrrelser
- pludseligt kortvarigt tab af bevidsthed
- nedsat følsomhed i huden
- prikken eller følelsesløshed
- synsforstyrrelse (inklusive dobbeltsyn)
- ringen for ørene
- lavt blodtryk
- åndenød
- løbenæse
- opkastning
- ubehag i maven efter et måltid
- ændringer i tarmfunktionen (inklusive diarré og forstoppelse)
- mundtørhed

- hårtab
- røde områder på huden
- misfarvning af huden
- øget svedtendens
- kløe; udslæt
- alment udslæt
- ledsmerter
- muskelsmerter
- muskelkramper
- rygsmerter
- problemer med vandladningen
- natlig vandladning
- øget behov for vandladning
- impotens
- forstørrede bryster hos mænd
- brystmerter
- svækkelse
- smerte
- føler sig utilpas
- vægtøgning
- vægttab

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- forvirring

Meget sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- lavt niveau af hvide blodlegemer og blodplader
- overfølsomhedsreaktioner med symptomer såsom udslæt, kløe, nældefeber, besvær med at trække vejret og med at synke, svimmelhed
- højt blodsukker
- øget muskelstivhed og svært ved at strække ud
- følelse af snurren og følelsesløshed med fornemmelse af brændende fingre og tæer
- hjerteanfald
- uregelmæssigt hjerteslag
- betændelse i blodkarrene
- hoste
- kraftig smerte i øvre del af maven
- betændelse i mavehinden
- blødende, ømme eller hævede gummer
- betændelse i leveren
- lidelser i leveren, som kan opstå sammen med gulfarvning af hud og øjne eller mørk farvet urin
- unormale resultater i leverfunktionstest
- angioødem (besvær med at trække vejret eller med at synke, eller hævet ansigt, hænder og fødder, øjne, læber og/eller tunge)
- hudreaktioner med rødme og afskalning, blister omkring læber, øjne eller mund; tør hud, udslæt og kløende udslæt
- hududslæt med flager eller afskalning; udslæt, rød hud; blister omkring læber, øjne eller mund, hudafskalning, feber
- hævelse især af ansigt og svælg
- øget følsomhed i huden over for solen

Hydrochlorthiazid

Hos patienter, der fik hydrochlorthiazid alene, er følgende indberettet, hyppigheden kan dog ikke estimeres ud fra den tilgængelige data:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- lavt indhold af kalium i blodet
- forhøjet indhold af lipider (fedt) i blodet

Almindelig (forekommer op til 1 ud af 10 patienter)

- højt indhold af urinsyre i blodet
- lavt indhold af magnesium i blodet
- lavt indhold af natrium i blodet
- svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig
- nedsat appetit
- kvalme og opkastning
- kløende udslæt og andre former for udslæt
- manglende evne til at få eller vedligeholde erektion

Sjældne (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- lavt antal blodplader (sometider med blødning eller blå mærker under huden)
- højt indhold af calcium i blodet
- højt blodsukker
- forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes
- nedtrykthed (depression)
- søvnforstyrrelser
- svimmelhed
- hovedpine
- prikken i huden eller følelsesløshed
- synsforstyrrelser
- uregelmæssig hjerterytme (puls)
- ubehag i maven
- forstoppelse
- diarré
- leversygdomme, der kan optræde sammen med gulfarvning af hud og øjne
- øget hudfølsomhed over for sol
- sukker i urinen

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- feber, ondt i halsen eller sår i munden, øget hyppighed af infektioner (manglende eller lavt antal hvide blodlegemer)
- bleg hud, træthed, åndenød, mørkfarvet urin (hæmolytisk anæmi)
- udslæt, kløe, nældefeber, besvær med vejrtrækningen eller med at synke, svimmelhed (overfølsomhedsreaktioner)
- forvirring, træthed, muskelsammentrækninger og -kramper, hurtigt åndedræt (hypokloræmisk alkalose)
- åndedrætsbesvær med feber, hoste, hvæsen, åndenød (respiratorisk lidelse, der indbefatter lungebetændelse og lungeødem)
- svære smerter øverst i maven (betændelse i bugspytkirtlen)
- udslæt i ansigtet, ledsmerter, muskelsygdomme, feber (lupus erythematosus)
- betændelse i blodårer med symptomer som fx udslæt, purpurrøde pletter, feber (vaskulitis)
- svær hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelser på læber, øjne eller mund, afskalning af hud, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- svaghedsfølelse
- blå mærker og hyppige infektioner (aplastisk anæmi)
- nedsat syn eller øjensmerter på grund af højt tryk i øjet (kan være tegn på akut lukketvinklet glaukom)
- alvorlig hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelse på læber, øjne eller mund, afskalning af hud, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- stærkt nedsat urinmængde (kan være tegn på nyresygdom eller nyresvigt), svaghed (asteni)
- feber

Fortæl det til din læge, hvis nogle af disse bivirkninger påvirker dig alvorligt. Det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen med Rasitrio.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterfolien efter EXP. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar Rasitrio-tabletterne i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rasitrio indeholder

- Hver Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg overtrukket tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 5 mg amlodipin (som besylat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid. Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLINSK cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, hypromellose, titandioxid (E 171), macrogol, talcum, rød jernoxid (E 172), sort jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

- Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter er lys pink, ovale tabletter præget med "LIL" på den ene side og "NVR" på den anden side.

Rasitrio er tilgængelig i pakninger, der indeholder 14, 28, 56, 98 tabletter i kalenderpakninger. Det er også tilgængeligt i multipakninger på 98 tabletter (2 pakninger af 49) i kalenderpakninger.

Rasitrio er tilgængelig i pakninger, der indeholder 30 eller 90 tabletter i blister.

Rasitrio er tilgængelig i pakninger, der indeholder 56x1 tabletter i perforerede enkelt dosis blisterpakninger.

Det er også tilgængeligt i multipakninger på 98x1 tabletter (2 pakninger af 49x1) i perforerede enkelt dosis blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteketspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rasitrio
3. Sådan skal du tage Rasitrio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Rasitrio indeholder tre aktive stoffer, der hedder aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid. Alle tre stoffer hjælper med at kontrollere højt blodtryk (hypertension).

- Aliskiren tilhører en klasse af medicin, kaldet reninhæmmere. De nedsætter den mængde angiotensin-II, kroppen kan producere. Angiotensin-II får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket. Når mængden af angiotensin-II mindskes, kan blodkarrene slappe af, og det sænker blodtrykket.
- Amlodipin tilhører en gruppe stoffer, som hedder calcium-antagonister, der hjælper til med at kontrollere forhøjet blodtryk. Amlodipin får blodkarrene til at udvide sig og slappe af, hvilket sænker blodtrykket.
- Hydrochlorthiazid tilhører en klasse af medicin, som kaldes thiaziddiuretika. Hydrochlorthiazid øger mængden af urin, hvilket også hjælper med at sænke blodtrykket.

Forhøjet blodtryk øger belastningen på hjerte og blodkar. Hvis det fortsætter i lang tid, kan det beskadige blodkarrene i hjernen, hjertet og nyrerne, som kan føre til slagtilfælde, hjertesvigt, hjerteanfald eller nyresvigt. Når blodtrykket sænkes til normalt niveau, mindskes risikoen for at få disse sygdomme.

Anvendelse

Rasitrio bruges til behandling af forhøjet blodtryk hos voksne patienter, som allerede har sit blodtryk kontrolleret med aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid taget som separate lægemidler givet samtidigt. Disse patienter kan derfor have en fordel ved at tage én tablet, der indeholder alle tre stoffer.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rasitrio

Tag ikke Rasitrio

- hvis du er allergisk over for aliskiren, over for amlodipin eller over for anden medicin med dihydropyridinderivater (kendt som calciumantagonister), over for hydrochlorthiazid, sulfonamidaflødt medicin (medicin, der anvendes til at behandle bryst- eller urinvejsinfektioner) eller over for et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Hvis du mener, at du er allergisk, skal du ikke tage Rasitrio og kontakte lægen for vejledning.
 - hvis du har oplevet følgende typer angioødem (svært ved at trække vejret eller at synke eller har haft hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge):
 - angioødem når du har taget aliskiren
 - arveligt angioødem
 - angioødem uden kendt årsag
 - hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten (brug af Rasitrio tidligt i graviditeten bør også undgås – se afsnittet om Graviditet).
 - hvis du har svære leverproblemer.
 - hvis du har svære nyreproblemer.
 - hvis du ikke producerer urin (anuri).
 - hvis niveauet af kalium i dit blod er lavere end normalt, selvom du bliver behandlet for det.
 - hvis niveauet af natrium i dit blod er for lavt.
 - hvis niveauet af calcium i dit blod er for højt.
 - hvis du har urinsyregigt (urinsyrekrystaller i leddene).
 - hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:
 - ciclosporin (medicin, der bruges til organtransplantation for at undgå afstødning af organet. Bruges også til andre tilstande, fx gigt eller hudekssem)
 - itraconazol (medicin, der bruges til behandling af svampeinfektioner)
 - quinidin (medicin, som bruges til at korrigere hjerterytmen)
 - hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion, og du behandles med nogen af følgende typer lægemidler, som bruges til at behandle højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
- en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
 - hvis du har et meget lavt blodtryk
 - hvis du lider af shock, inkl. kardiogent shock
 - hvis du har en forsnævring af aortaklappen (aortastenose)
 - hvis du har hjerteproblemer efter et akut hjertetilfælde

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, skal du ikke tage Rasitrio og du skal kontakte din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Rasitrio:

- hvis du lider af opkastning eller diarré, eller hvis du tager et diuretikum (medicin, som øger den mængde urin, du producerer)
- hvis du tidligere har haft angioødem (svært ved at trække vejret eller at synke eller hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge). Hvis det sker, skal du stoppe med at tage Rasitrio og du skal kontakte din læge
- hvis du har hjerteproblemer
- hvis du er på en salt-fattig diæt
- hvis din urinmængde er markant nedsat i 24 timer eller længere tid, og/eller hvis du har alvorlige nyreproblemer (fx hvis dialyse er nødvendig), gælder også hvis du fået en nyretransplantation eller har en forsnævring eller blokade af blodårerne som tilfører blod til nyrene
- hvis du har nedsat nyrefunktion, vil din læge nøje overveje, om Rasitrio er egnet til dig, og kan vælge at følge dig nøje

- hvis du har leverproblemer (nedsat leverfunktion)
- hvis du har sukkersyge (diabetes, højt blodsukker)
- hvis du har et højt niveau af kolesterol eller triglycerider i blodet
- hvis du lider af en sygdom kaldet lupus erythematosus (også kaldet ”lupus” eller ”SLE”)
- hvis du har allergi eller astma
- hvis du tager nogen af følgende typer medicin, som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
 - en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- hvis du er 65 år eller ældre (se punktet Ældre (i alderen 65 år eller derover) herunder)
- hvis der er tegn og symptomer såsom unormal tørst, tør mund, generel svaghed, sløvhed, rastløshed, muskelsmerter eller -kramper, svaghed, lavt blodtryk, nedsat urinproduktion, kvalme, opkastning eller unormalt hurtige hjerteslag, som kan tyde på en overdreven virkning af hydrochlorthiazid (et af de aktive stoffer i Rasitrio)
- hvis du oplever hudreaktioner, som fx udslæt efter at have været i solen
- hvis du oplever nedsat syn eller øjensmerter. Dette kan være symptomer på øget tryk i øjet og kan opstå inden for timer eller uger efter indtagelse af Rasitrio. Det kan medføre permanent synstab, hvis det ikke bliver behandlet
- hvis du har nyrearteriestenose (forsnævring af blodkarrene til en eller begge nyrer)
- hvis du har alvorligt hjertesvigt (en hjertesygdom, hvor dit hjerte ikke kan pumpe tilstrækkeligt blod rundt i kroppen)

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Rasitrio frarådes i den tidlige periode af graviditeten og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages på dette tidspunkt (se afsnittet om Graviditet).

Børn og teenagere

Rasitrio bør ikke bruges til børn og teenagere op til 18 år.

Ældre

Du skal fortælle din læge, hvis du er 65 år eller derover, da du muligvis er mere følsom for bivirkninger, som er relateret til højt blodtryk (se punkt 4 om bivirkninger). Din læge vil omhyggeligt overveje, om Rasitrio er velegnet til dig. Hvis du er 75 år eller derover, vil din læge muligvis kontrollere dit blodtryk jævnligt.

Hos de fleste patienter på 65 år og derover giver en dosis på 300 mg aliskiren ikke yderligere blodtryksnedsættelse sammenlignet med en dosis på 150 mg.

Brug af anden medicin sammen med Rasitrio

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Tag ikke Rasitrio og kontakt din læge, hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:

- ciclosporin (medicin, der bruges i forbindelse med organtransplantation for at undgå afstødning af organet. Bruges også til andre tilstande, fx gigt eller hudeksem)
- itraconazol (medicin, der bruges til behandling af svampeinfektioner)
- quinidin (medicin, som bruges mod forstyrrelser i hjerterytmen)
- hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion, og du tager nogen af følgende typer medicin, som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
 - en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.

Fortæl det til din læge, hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:

- medicin eller andre stoffer, der øger indholdet af kalium i dit blod. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, samt kaliumbesparende medicin og heparin.
- medicin, som kan nedsætte mængden af kalium i dit blod, som fx diuretika (vanddrivende tabletter), kortikosteroider, afføringsmidler, carbenoxolon, amphotericin eller benzylpenicillin.
- medicin, som nedsætter blodtrykket, inkl. methyldopa.
- medicin, som bruges til at øge blodtrykket, som fx noradrenalin og adrenalin.
- medicin, som kan medføre ”torsades de pointes” (uregelmæssig hjerterytme), som fx antiarytmika (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer) og visse antipsykotika.
- ketoconazol, medicin, der bruges til at behandle svampeinfektioner.
- verapamil, medicin, der bruges til at sænke forhøjet blodtryk, til at korrigere hjerterytmen eller til at behandle hjertekrampe (angina pectoris).
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin, der er antibiotika og bruges til behandling af infektioner.
- amiodaron, medicin, der bruges til behandling af unormal hjerterytme.
- atorvastatin, medicin, der bruges til behandling af forhøjet kolesterol.
- furosemid eller torasemid, er medicin, der tilhører gruppen diuretika og bruges til at øge urinproduktionen. Diuretika bruges også til behandling af visse hjerteproblemer (hjertesvigt) eller ophobning af væske (ødem).
- medicin, som kan nedsætte mængden af natrium i dit blod, såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika (carbamazepin).
- rifampicin, medicin, der bruges til at forebygge eller behandle infektioner.
- prikbladet perikum (*hypericum perforatum*), naturmedicin, der bruges til at højne humøret.
- smertestillende medicin/gigtmedicin, såsom non-steroid anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inkl. selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (Cox-2-hæmmere) (bruges hovedsageligt af patienter over 65 år).
- diltiazem, medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer.
- ritonavir, medicin til behandling af virusinfektioner.
- lithium (medicin til behandling af visse typer depression).
- visse afføringsmidler.
- medicin til behandling af urinsyre-gigt som fx allupurionol.
- digoxin og andre digitalisglykosider (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer).
- D-vitamin og calciumsalte.
- en af følgende typer medicin som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.eller
 - en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- medicin til kontrol af hjerterytmen.
- medicin til behandling af sukkersyge (diabetes mellitus) (oral medicin såsom metformin, eller insulin).
- medicin, som kan øge blodsukkeret, som fx betablokkere og diazoxid.
- steroider.
- cytotoxisk medicin (anvendes til behandling af kræft), som fx methotrexat og cyclophosphamid.
- gigtmedicin.
- medicin til behandling af halsbrand og inflammation (fx carbenoxolon).
- muskelrelaksantia (medicin, som bruges under operationer til at afslappe musklerne).
- amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, bruges også til behandling af eller for at forebygge visse virus-infektioner).
- antikolinerge stoffer (medicin, som bruges til at behandle forskellige sygdomme som fx gastrointestinale kramper, urinblærekramper, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom samt i forbindelse med narkose.

- colestyramin og colestipol eller andre ionbytterresiner (medicin, der primært bruges til behandling af forhøjet fedtniveau i blodet).
- alkohol, sovemedicin og narkosemedicin (medicin, der bruges ved operationer og andre procedurer).
- iodkontrastmidler (stoffer, som bruges til billeddiagnostik).

Det kan være nødvendigt at din læge ændrer din dosis og/eller tager andre forholdsregler, hvis du bruger et af følgende lægemidler:

- furosemid eller torasemid, er medicin, der tilhører gruppen kaldet diuretika og som bruges til at øge mængden af den urin, du producerer. Diuretika bruges også til behandling af visse hjerteproblemer (hjertesvigt) eller ophobning af væske (ødem)
- visse lægemidler, som bruges til behandling af infektioner, som fx ketoconazol, amphotericin eller benzylpencillin

Brug af Rasitrio sammen med mad og drikke

Du skal tage dette lægemiddel sammen med et let måltid mad én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage dette lægemiddel sammen med grapefrugtjuice.

Hvis du drikker alkohol, mens du behandles med dette lægemiddel, kan du på grund af hydrochlorthiazid-indholdet i Rasitrio opleve øget svimmelhed, når du rejser dig fra siddende stilling.

Graviditet

Du må ikke tage dette lægemiddel, hvis du er gravid (se afsnittet ”Tag ikke Rasitrio”). Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du straks stoppe med at tage det og kontakte din læge. Hvis du har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel. Normalt vil din læge råde dig til at stoppe med at tage Rasitrio, inden du bliver gravid og råde dig til at tage anden medicin i stedet for Rasitrio. Rasitrio frarådes i den tidlige periode af graviditeten, og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, fordi det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages efter tredje måned af graviditeten.

Amning

Fortæl det til din læge, hvis du ammer, eller hvis du skal starte med at amme. Behandling med Rasitrio frarådes til mødre, som ammer. Hvis du ønsker at amme, kan din læge vælge en anden behandling til dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Denne medicin kan få dig til at føle dig svimmel. Hvis du oplever dette, må du ikke køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du tage Rasitrio

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning og overskrid ikke den anbefalede dosis. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis af Rasitrio er en tablet daglig.

Indtagelse

Synk tabletten hel sammen med vand. Du bør tage dette lægemiddel sammen med et let måltid mad, én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage dette lægemiddel sammen med grapefrugtjuice.

Hvis du har taget for meget Rasitrio

Hvis du er kommet til at tage for mange Rasitrio-tabletter, skal du straks kontakte en læge. Det kan være nødvendigt med lægebehandling.

Hvis du har glemt at tage Rasitrio

Hvis du glemmer at tage en dosis af denne medicin, skal du tage den så snart, du kommer i tanker om det, og derefter tage den næste dosis til sædvanlig tid. Hvis det næsten er tid til den næste dosis, skal du bare tage den næste tablet til sædvanlig tid. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis (to tabletter samtidig) som erstatning for den glemte tablet.

Du må ikke stoppe med denne medicin, selvom du har det godt (medmindre du har aftalt det med din læge).

Mennesker med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på dette problem. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager medicinen nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selvom du føler dig rask.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger indberettet med Rasitrio:

Almindelig bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- svimmelhed
- lavt blodtryk
- hævede hænder, ankler og fødder (perifert ødem)

Kontakt din læge omgående hvis du oplever følgende i starten af din behandling:

Besvimelse og/eller uklarhed i forbindelse med lavt blodtryk kan opstå i begyndelsen af behandlingen med Rasitrio. Patienter på 65 år eller derover er mere følsomme for bivirkninger, der er relateret til lavt blodtryk. I kliniske forsøg forekom lavt blodtryk oftere hos patienter, der tog Rasitrio, end hos patienter, der kun tog en kombination af to aktive stoffer: aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorthiazid eller amlodipin/hydrochlorthiazid (se punkt 2).

De følgende, muligvis alvorlige, bivirkninger er blevet indberettet med lægemidler, der kun indeholder aliskiren, amlodipin eller hydrochlorthiazid.

Aliskiren

Nogle bivirkninger kan være alvorlige (hyppighed ikke kendt):

Nogle få patienter har oplevet disse alvorlige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter). **Kontakt din læge med det samme, hvis du oplever noget af følgende:**

- Alvorlige allergiske reaktioner med symptomer som fx udslæt, kløe, hævet ansigt, læber eller tunge, besvær med at trække vejret, svimmelhed.
- Kvalme, manglende appetit, mørk-farvet urin eller gulfarvning af hud og øjne (tegn på leversygdom).

Bivirkninger

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- diarré
- ledsmerter
- højt indhold af kalium i blodet
- svimmelhed

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter)

- hududslæt (dette kan også være symptomer på en overfølsomhedsreaktion eller angioødem – se ”Sjældne” bivirkninger herunder)
- nyreproblemer, inklusive akut nyresvigt (svært nedsat urinproduktion)
- hævede hænder, ankler eller fødder (væskeansamlinger)
- alvorlige hudreaktioner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller bivirkninger fra slimhinden i munden - rød hud, blæredannelse omkring læber, øjne eller mund, hudafskalning, feber)
- lavt blodtryk
- hjertebanken
- hoste
- kløe, kløende udslæt (nældefeber)
- forhøjede leverenzzymer.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk reaktion)
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner)
- angioødem (symptomerne kan være besvær med at trække vejret eller med at synke, udslæt, kløe, nældefeber, hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge eller svimmelhed)
- forhøjet indhold af kreatinin i blodet
- Hudrødme (erytem)

Amlodipin

Hos patienter, der tager amlodipin alene, er følgende blevet indberettet:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- søvnighed
- svimmelhed
- hovedpine (især i begyndelsen af behandlingen)
- hedeture
- mavesmerter
- kvalme
- hævede ankler
- hævelse
- træthed
- hjertebanken

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter)

- søvnløshed
- humørsvingninger (inklusive angst)
- depression
- rysten
- smagsforstyrrelser
- pludseligt kortvarigt tab af bevidsthed
- nedsat følsomhed i huden
- prikken eller følelsesløshed
- synsforstyrrelse (inklusive dobbeltsyn)
- ringen for ørene
- lavt blodtryk
- åndenød
- løbenæse
- opkastning
- ubehag i maven efter et måltid
- ændringer i tarmfunktionen (inklusive diarré og forstoppelse)
- mundtørhed

- hårtab
- røde områder på huden
- misfarvning af huden
- øget svedtendens
- kløe; udslæt
- alment udslæt
- ledsmerter
- muskelsmerter
- muskelkramper
- rygsmerter
- problemer med vandladningen
- natlig vandladning
- øget behov for vandladning
- impotens
- forstørrede bryster hos mænd
- brystmerter
- svækkelse
- smerte
- føler sig utilpas
- vægtøgning
- vægttab

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- forvirring

Meget sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- lavt niveau af hvide blodlegemer og blodplader
- overfølsomhedsreaktioner med symptomer såsom udslæt, kløe, nældefeber, besvær med at trække vejret og med at synke, svimmelhed
- højt blodsukker
- øget muskelstivhed og svært ved at strække ud
- følelse af snurren og følelsesløshed med fornemmelse af brændende fingre og tær
- hjerteanfald
- uregelmæssigt hjerteslag
- betændelse i blodkarrene
- hoste
- kraftig smerte i øvre del af maven
- betændelse i mavehinden
- blødende, ømme eller hævede gummer
- betændelse i leveren
- lidelser i leveren, som kan opstå sammen med gulfarvning af hud og øjne eller mørk farvet urin
- unormale resultater i leverfunktionstest
- angioødem (besvær med at trække vejret eller med at synke, eller hævet ansigt, hænder og fødder, øjne, læber og/eller tunge)
- hudreaktioner med rødme og afskalning, blister omkring læber, øjne eller mund; tør hud, udslæt og kløende udslæt
- hududslæt med flager eller afskalning; udslæt, rød hud; blister omkring læber, øjne eller mund, hudafskalning, feber
- hævelse især af ansigt og svælg
- øget følsomhed i huden over for solen

Hydrochlorthiazid

Hos patienter, der fik hydrochlorthiazid alene, er følgende indberettet, hyppigheden kan dog ikke estimeres ud fra den tilgængelige data:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- lavt indhold af kalium i blodet
- forhøjet indhold af lipider (fedt) i blodet

Almindelig (forekommer op til 1 ud af 10 patienter)

- højt indhold af urinsyre i blodet
- lavt indhold af magnesium i blodet
- lavt indhold af natrium i blodet
- svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig
- nedsat appetit
- kvalme og opkastning
- kløende udslæt og andre former for udslæt
- manglende evne til at få eller vedligeholde erektion

Sjældne (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- lavt antal blodplader (sometider med blødning eller blå mærker under huden)
- højt indhold af calcium i blodet
- højt blodsukker
- forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes
- nedtrykthed (depression)
- søvnforstyrrelser
- svimmelhed
- hovedpine
- prikken i huden eller følelsesløshed
- synsforstyrrelser
- uregelmæssig hjerterytme (puls)
- ubehag i maven
- forstoppelse
- diarré
- leversygdomme, der kan optræde sammen med gulfarvning af hud og øjne
- øget hudfølsomhed over for sol
- sukker i urinen

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- feber, ondt i halsen eller sår i munden, øget hyppighed af infektioner (manglende eller lavt antal hvide blodlegemer)
- bleg hud, træthed, åndenød, mørkfarvet urin (hæmolytisk anæmi)
- udslæt, kløe, nældefeber, besvær med vejrtrækningen eller med at synke, svimmelhed (overfølsomhedsreaktioner)
- forvirring, træthed, muskelsammentrækninger og -kramper, hurtigt åndedræt (hypokloræmisk alkalose)
- åndedrætsbesvær med feber, hoste, hvæsen, åndenød (respiratorisk lidelse, der indbefatter lungebetændelse og lungeødem)
- svære smerter øverst i maven (betændelse i bugspytkirtlen)
- udslæt i ansigtet, ledsmerter, muskelsygdomme, feber (lupus erythematosus)
- betændelse i blodårer med symptomer som fx udslæt, purpurrøde pletter, feber (vaskulitis)
- svær hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelser på læber, øjne eller mund, afskalning af hud, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- svaghedsfølelse
- blå mærker og hyppige infektioner (aplastisk anæmi)
- nedsat syn eller øjensmerter på grund af højt tryk i øjet (kan være tegn på akut lukketvinklet glaukom)
- alvorlig hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelse på læber, øjne eller mund, afskalning af hud, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- stærkt nedsat urinmængde (kan være tegn på nyresygdom eller nyresvigt), svaghed (asteni)
- feber

Fortæl det til din læge, hvis nogle af disse bivirkninger påvirker dig alvorligt. Det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen med Rasitrio.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterfolien efter EXP. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar Rasitrio-tabletterne i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rasitrio indeholder

- Hver Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg overtrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 5 mg amlodipin (som besylat) og 25 mg hydrochlorthiazid. Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLINSK cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, hypromellose, titandioxid (E 171), macrogol, talcum, sort jernoxid (E 172), rød jernoxid (E 172), gul jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

- Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmovertrukne er lys orangebrune, ovale tabletter præget med "OIO" på den ene side og "NVR" på den anden side.

Rasitrio er tilgængelig i pakninger, der indeholder 14, 28, 56, 98 tabletter i kalenderpakninger. Det er også tilgængeligt i multipakninger på 98 tabletter (2 pakninger af 49) i kalenderpakninger.

Rasitrio er tilgængelig i pakninger, der indeholder 30 eller 90 tabletter i blister.

Rasitrio er tilgængelig i pakninger, der indeholder 56x1 tabletter i perforerede enkelt dosis blisterpakninger.

Det er også tilgængeligt i multipakninger på 98x1 tabletter (2 pakninger af 49x1) i perforerede enkelt dosis blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteketspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rasitrio
3. Sådan skal du tage Rasitrio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Rasitrio indeholder tre aktive stoffer, der hedder aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid. Alle tre stoffer hjælper med at kontrollere højt blodtryk (hypertension).

- Aliskiren tilhører en klasse af medicin, kaldet reninhæmmere. De nedsætter den mængde angiotensin-II, kroppen kan producere. Angiotensin-II får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket. Når mængden af angiotensin-II mindskes, kan blodkarrene slappe af, og det sænker blodtrykket.
- Amlodipin tilhører en gruppe stoffer, som hedder calcium-antagonister, der hjælper til med at kontrollere forhøjet blodtryk. Amlodipin får blodkarrene til at udvide sig og slappe af, hvilket sænker blodtrykket.
- Hydrochlorthiazid tilhører en klasse af medicin, som kaldes thiaziddiuretika. Hydrochlorthiazid øger mængden af urin, hvilket også hjælper med at sænke blodtrykket.

Forhøjet blodtryk øger belastningen på hjerte og blodkar. Hvis det fortsætter i lang tid, kan det beskadige blodkarrene i hjernen, hjertet og nyrerne, som kan føre til slagtilfælde, hjertesvigt, hjerteanfald eller nyresvigt. Når blodtrykket sænkes til normalt niveau, mindskes risikoen for at få disse sygdomme.

Anvendelse

Rasitrio bruges til behandling af forhøjet blodtryk hos voksne patienter, som allerede har sit blodtryk kontrolleret med aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid taget som separate lægemidler givet samtidigt. Disse patienter kan derfor have en fordel ved at tage én tablet, der indeholder alle tre stoffer.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rasitrio

Tag ikke Rasitrio

- hvis du er allergisk over for aliskiren, over for amlodipin eller over for anden medicin med dihydropyridinderivater (kendt som calciumantagonister), over for hydrochlorthiazid, sulfonamidaflødt medicin (medicin, der anvendes til at behandle bryst- eller urinvejsinfektioner) eller over for et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Hvis du mener, at du er allergisk, skal du ikke tage Rasitrio og kontakte lægen for vejledning.
- hvis du har oplevet følgende typer angioødem (svært ved at trække vejret eller at synke eller har haft hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge):
 - angioødem når du har taget aliskiren
 - arveligt angioødem
 - angioødem uden kendt årsag
- hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten (brug af Rasitrio tidligt i graviditeten bør også undgås – se afsnittet om Graviditet).
- hvis du har svære leverproblemer.
- hvis du har svære nyreproblemer.
- hvis du ikke producerer urin (anuri).
- hvis niveauet af kalium i dit blod er lavere end normalt, selvom du bliver behandlet for det.
- hvis niveauet af natrium i dit blod er for lavt.
- hvis niveauet af calcium i dit blod er for højt.
- hvis du har urinsyregigt (urinsyrekrystaller i leddene).
- hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:
 - ciclosporin (medicin, der bruges til organtransplantation for at undgå afstødning af organet. Bruges også til andre tilstande, fx gigt eller hudekssem)
 - itraconazol (medicin, der bruges til behandling af svampeinfektioner)
 - quinidin (medicin, som bruges til at korrigere hjerterytmen)
- hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion, og du behandles med nogen af følgende typer lægemidler, som bruges til at behandle højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.eller
 - en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- hvis du har et meget lavt blodtryk
- hvis du lider af shock, inkl. kardiogent shock
- hvis du har en forsnævring af aortaklappen (aortastenose)
- hvis du har hjerte-problemer efter et akut hjertetilfælde

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, skal du ikke tage Rasitrio og du skal kontakte din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Rasitrio:

- hvis du lider af opkastning eller diarré, eller hvis du tager et diuretikum (medicin, som øger den mængde urin, du producerer)
- hvis du tidligere har haft angioødem (svært ved at trække vejret eller at synke eller hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge). Hvis det sker, skal du stoppe med at tage Rasitrio og du skal kontakte din læge
- hvis du har hjerte-problemer
- hvis du er på en salt-fattig diæt
- hvis din urinmængde er markant nedsat i 24 timer eller længere tid, og/eller hvis du har alvorlige nyreproblemer (fx hvis dialyse er nødvendig), gælder også hvis du fået en nyretransplantation eller har en forsnævring eller blokade af blodårerne som tilfører blod til nyrene
- hvis du har nedsat nyrefunktion, vil din læge nøje overveje, om Rasitrio er egnet til dig, og kan vælge at følge dig nøje

- hvis du har leverproblemer (nedsat leverfunktion)
- hvis du har sukkersyge (diabetes, højt blodsukker)
- hvis du har et højt niveau af kolesterol eller triglycerider i blodet
- hvis du lider af en sygdom kaldet lupus erythematosus (også kaldet "lupus" eller "SLE")
- hvis du har allergi eller astma
- hvis du tager nogen af følgende typer medicin, som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en "angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer", som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
 - en "angiotensin-II receptorblokker", som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- hvis du er 65 år eller ældre (se punktet Ældre (i alderen 65 år eller derover) herunder)
- hvis der er tegn og symptomer såsom unormal tørst, tør mund, generel svaghed, sløvhed, rastløshed, muskelsmerter eller -kramper, svaghed, lavt blodtryk, nedsat urinproduktion, kvalme, opkastning eller unormalt hurtige hjerteslag, som kan tyde på en overdreven virkning af hydrochlorthiazid (et af de aktive stoffer i Rasitrio)
- hvis du oplever hudreaktioner, som fx udslæt efter at have været i solen
- hvis du oplever nedsat syn eller øjensmerter. Dette kan være symptomer på øget tryk i øjet og kan opstå inden for timer eller uger efter indtagelse af Rasitrio. Det kan medføre permanent synstab, hvis det ikke bliver behandlet
- hvis du har nyrearteriestenose (forsnævring af blodkarrene til en eller begge nyrer)
- hvis du har alvorligt hjertesvigt (en hjertesygdom, hvor dit hjerte ikke kan pumpe tilstrækkeligt blod rundt i kroppen)

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Rasitrio frarådes i den tidlige periode af graviditeten og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages på dette tidspunkt (se afsnittet om Graviditet).

Børn og teenagere

Rasitrio bør ikke bruges til børn og teenagere op til 18 år.

Ældre

Du skal fortælle din læge, hvis du er 65 år eller derover, da du muligvis er mere følsom for bivirkninger, som er relateret til højt blodtryk (se punkt 4 om bivirkninger). Din læge vil omhyggeligt overveje, om Rasitrio er velegnet til dig. Hvis du er 75 år eller derover, vil din læge muligvis kontrollere dit blodtryk jævnligt.

Hos de fleste patienter på 65 år og derover giver en dosis på 300 mg aliskiren ikke yderligere blodtryksnedsættelse sammenlignet med en dosis på 150 mg.

Brug af anden medicin sammen med Rasitrio

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Tag ikke Rasitrio og kontakt din læge, hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:

- ciclosporin (medicin, der bruges i forbindelse med organtransplantation for at undgå afstødning af organet. Bruges også til andre tilstande, fx gigt eller hudeksem)
- itraconazol (medicin, der bruges til behandling af svampeinfektioner)
- quinidin (medicin, som bruges mod forstyrrelser i hjerterytmen)
- hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion, og du tager nogen af følgende typer medicin, som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en "angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer", som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
 - en "angiotensin-II receptorblokker", som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.

Fortæl det til din læge, hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:

- medicin eller andre stoffer, der øger indholdet af kalium i dit blod. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, samt kaliumbesparende medicin og heparin.
- medicin, som kan nedsætte mængden af kalium i dit blod, som fx diuretika (vanddrivende tabletter), kortikosteroider, afføringsmidler, carbenoxolon, amphotericin eller benzylpenicillin.
- medicin, som nedsætter blodtrykket, inkl. methyldopa.
- medicin, som bruges til at øge blodtrykket, som fx noradrenalin og adrenalin.
- medicin, som kan medføre ”torsades de pointes” (uregelmæssig hjerterytme), som fx antiarytmika (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer) og visse antipsykotika.
- ketoconazol, medicin, der bruges til at behandle svampeinfektioner.
- verapamil, medicin, der bruges til at sænke forhøjet blodtryk, til at korrigere hjerterytmen eller til at behandle hjertekrampe (angina pectoris).
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin, der er antibiotika og bruges til behandling af infektioner.
- amiodaron, medicin, der bruges til behandling af unormal hjerterytme.
- atorvastatin, medicin, der bruges til behandling af forhøjet kolesterol.
- furosemid eller torasemid, er medicin, der tilhører gruppen diuretika og bruges til at øge urinproduktionen. Diuretika bruges også til behandling af visse hjerteproblemer (hjertesvigt) eller ophobning af væske (ødem).
- medicin, som kan nedsætte mængden af natrium i dit blod, såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika (carbamazepin).
- rifampicin, medicin, der bruges til at forebygge eller behandle infektioner.
- prikbladet perikum (*hypericum perforatum*), naturmedicin, der bruges til at højne humøret.
- smertestillende medicin/gigtmedicin, såsom non-steroid anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inkl. selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (Cox-2-hæmmere) (bruges hovedsageligt af patienter over 65 år).
- diltiazem, medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer.
- ritonavir, medicin til behandling af virusinfektioner.
- lithium (medicin til behandling af visse typer depression).
- visse afføringsmidler.
- medicin til behandling af urinsyre-gigt som fx allupurionol.
- digoxin og andre digitalisglykosider (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer).
- D-vitamin og calciumsalte.
- en af følgende typer medicin som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.eller
 - en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- medicin til kontrol af hjerterytmen.
- medicin til behandling af sukkersyge (diabetes mellitus) (oral medicin såsom metformin, eller insulin).
- medicin, som kan øge blodsukkeret, som fx betablokkere og diazoxid.
- steroider.
- cytotoxisk medicin (anvendes til behandling af kræft), som fx methotrexat og cyclophosphamid.
- gigtmedicin.
- medicin til behandling af halsbrand og inflammation (fx carbenoxolon).
- muskelrelaksantia (medicin, som bruges under operationer til at afslappe musklerne).
- amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, bruges også til behandling af eller for at forebygge visse virus-infektioner).
- antikolinerge stoffer (medicin, som bruges til at behandle forskellige sygdomme som fx gastrointestinale kramper, urinblærekramper, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom samt i forbindelse med narkose.

- colestyramin og colestipol eller andre ionbytterresiner (medicin, der primært bruges til behandling af forhøjet fedtniveau i blodet).
- alkohol, sovemedicin og narkosemedicin (medicin, der bruges ved operationer og andre procedurer).
- iodkontrastmidler (stoffer, som bruges til billeddiagnostik).

Det kan være nødvendigt at din læge ændrer din dosis og/eller tager andre forholdsregler, hvis du bruger et af følgende lægemidler:

- furosemid eller torasemid, er medicin, der tilhører gruppen kaldet diuretika og som bruges til at øge mængden af den urin, du producerer. Diuretika bruges også til behandling af visse hjerteproblemer (hjertesvigt) eller ophobning af væske (ødem)
- visse lægemidler, som bruges til behandling af infektioner, som fx ketoconazol, amphotericin eller benzylpencillin

Brug af Rasitrio sammen med mad og drikke

Du skal tage dette lægemiddel sammen med et let måltid mad én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage dette lægemiddel sammen med grapefrugtjuice.

Hvis du drikker alkohol, mens du behandles med dette lægemiddel, kan du på grund af hydrochlorthiazid-indholdet i Rasitrio opleve øget svimmelhed, når du rejser dig fra siddende stilling.

Graviditet

Du må ikke tage dette lægemiddel, hvis du er gravid (se afsnittet ”Tag ikke Rasitrio”). Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du straks stoppe med at tage det og kontakte din læge. Hvis du har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel. Normalt vil din læge råde dig til at stoppe med at tage Rasitrio, inden du bliver gravid og råde dig til at tage anden medicin i stedet for Rasitrio. Rasitrio frarådes i den tidlige periode af graviditeten, og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, fordi det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages efter tredje måned af graviditeten.

Amning

Fortæl det til din læge, hvis du ammer, eller hvis du skal starte med at amme. Behandling med Rasitrio frarådes til mødre, som ammer. Hvis du ønsker at amme, kan din læge vælge en anden behandling til dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Denne medicin kan få dig til at føle dig svimmel. Hvis du oplever dette, må du ikke køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du tage Rasitrio

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning og overskrid ikke den anbefalede dosis. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis af Rasitrio er en tablet daglig.

Indtagelse

Synk tabletten hel sammen med vand. Du bør tage dette lægemiddel sammen med et let måltid mad, én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage dette lægemiddel sammen med grapefrugtjuice.

Hvis du har taget for meget Rasitrio

Hvis du er kommet til at tage for mange Rasitrio-tabletter, skal du straks kontakte en læge. Det kan være nødvendigt med lægebehandling.

Hvis du har glemt at tage Rasitrio

Hvis du glemmer at tage en dosis af denne medicin, skal du tage den så snart, du kommer i tanker om det, og derefter tage den næste dosis til sædvanlig tid. Hvis det næsten er tid til den næste dosis, skal du bare tage den næste tablet til sædvanlig tid. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis (to tabletter samtidig) som erstatning for den glemte tablet.

Du må ikke stoppe med denne medicin, selvom du har det godt (medmindre du har aftalt det med din læge).

Mennesker med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på dette problem. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager medicinen nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selvom du føler dig rask.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger indberettet med Rasitrio:

Almindelig bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- svimmelhed
- lavt blodtryk
- hævede hænder, ankler og fødder (perifert ødem)

Kontakt din læge omgående hvis du oplever følgende i starten af din behandling:

Besvimelse og/eller uklarhed i forbindelse med lavt blodtryk kan opstå i begyndelsen af behandlingen med Rasitrio. Patienter på 65 år eller derover er mere følsomme for bivirkninger, der er relateret til lavt blodtryk. I kliniske forsøg forekom lavt blodtryk oftere hos patienter, der tog Rasitrio, end hos patienter, der kun tog en kombination af to aktive stoffer: aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorthiazid eller amlodipin/hydrochlorthiazid (se punkt 2).

De følgende, muligvis alvorlige, bivirkninger er blevet indberettet med lægemidler, der kun indeholder aliskiren, amlodipin eller hydrochlorthiazid.

Aliskiren

Nogle bivirkninger kan være alvorlige (hyppighed ikke kendt):

Nogle få patienter har oplevet disse alvorlige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter). **Kontakt din læge med det samme, hvis du oplever noget af følgende:**

- Alvorlige allergiske reaktioner med symptomer som fx udslæt, kløe, hævet ansigt, læber eller tunge, besvær med at trække vejret, svimmelhed.
- Kvalme, manglende appetit, mørk-farvet urin eller gulfarvning af hud og øjne (tegn på leversygdom).

Bivirkninger

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- diarré
- ledsmerter
- højt indhold af kalium i blodet
- svimmelhed

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter)

- hududslæt (dette kan også være symptomer på en overfølsomhedsreaktion eller angioødem – se ”Sjældne” bivirkninger herunder)
- nyreproblemer, inklusive akut nyresvigt (svært nedsat urinproduktion)
- hævede hænder, ankler eller fødder (væskeansamlinger)
- alvorlige hudreaktioner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller bivirkninger fra slimhinden i munden - rød hud, blæredannelse omkring læber, øjne eller mund, hudafskalning, feber)
- lavt blodtryk
- hjertebanken
- hoste
- kløe, kløende udslæt (nældefeber)
- forhøjede leverenzzymer.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk reaktion)
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner)
- angioødem (symptomerne kan være besvær med at trække vejret eller med at synke, udslæt, kløe, nældefeber, hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge eller svimmelhed)
- forhøjet indhold af kreatinin i blodet
- Hudrødme (erytem)

Amlodipin

Hos patienter, der tager amlodipin alene, er følgende blevet indberettet:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- søvnighed
- svimmelhed
- hovedpine (især i begyndelsen af behandlingen)
- hedeture
- mavesmerter
- kvalme
- hævede ankler
- hævelse
- træthed
- hjertebanken

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter)

- søvnløshed
- humørsvingninger (inklusive angst)
- depression
- rysten
- smagsforstyrrelser
- pludseligt kortvarigt tab af bevidsthed
- nedsat følsomhed i huden
- prikken eller følelsesløshed
- synsforstyrrelse (inklusive dobbeltsyn)
- ringen for ørene
- lavt blodtryk
- åndenød
- løbenæse
- opkastning
- ubehag i maven efter et måltid
- ændringer i tarmfunktionen (inklusive diarré og forstoppelse)

- mundtørhed
- hårtab
- røde områder på huden
- misfarvning af huden
- øget svedtendens
- kløe; udslæt
- alment udslæt
- ledsmerter
- muskelsmerter
- muskelkramper
- rygsmerter
- problemer med vandladningen
- natlig vandladning
- øget behov for vandladning
- impotens
- forstørrede bryster hos mænd
- brystmerter
- svækkelse
- smerte
- føler sig utilpas
- vægtøgning
- vægttab

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- forvirring

Meget sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- lavt niveau af hvide blodlegemer og blodplader
- overfølsomhedsreaktioner med symptomer såsom udslæt, kløe, nældefeber, besvær med at trække vejret og med at synke, svimmelhed
- højt blodsukker
- øget muskelstivhed og svært ved at strække ud
- følelse af snurren og følelseløshed med fornemmelse af brændende fingre og tær
- hjerteanfald
- uregelmæssigt hjerteslag
- betændelse i blodkarrene
- hoste
- kraftig smerte i øvre del af maven
- betændelse i mavehinden
- blødende, ømme eller hævede gummer
- betændelse i leveren
- lidelser i leveren, som kan opstå sammen med gulfarvning af hud og øjne eller mørk farvet urin
- unormale resultater i leverfunktionstest
- angioødem (besvær med at trække vejret eller med at synke, eller hævet ansigt, hænder og fødder, øjne, læber og/eller tunge)
- hudreaktioner med rødme og afskalning, blister omkring læber, øjne eller mund; tør hud, udslæt og kløende udslæt
- hududslæt med flager eller afskalning; udslæt, rød hud; blister omkring læber, øjne eller mund, hudafskalning, feber
- hævelse især af ansigt og svælg
- øget følsomhed i huden over for solen

Hydrochlorthiazid

Hos patienter, der fik hydrochlorthiazid alene, er følgende indberettet, hyppigheden kan dog ikke estimeres ud fra den tilgængelige data:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- lavt indhold af kalium i blodet
- forhøjet indhold af lipider (fedt) i blodet

Almindelig (forekommer op til 1 ud af 10 patienter)

- højt indhold af urinsyre i blodet
- lavt indhold af magnesium i blodet
- lavt indhold af natrium i blodet
- svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig
- nedsat appetit
- kvalme og opkastning
- kløende udslæt og andre former for udslæt
- manglende evne til at få eller vedligeholde erektion

Sjældne (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- lavt antal blodplader (sometider med blødning eller blå mærker under huden)
- højt indhold af calcium i blodet
- højt blodsukker
- forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes
- nedtrykthed (depression)
- søvnforstyrrelser
- svimmelhed
- hovedpine
- prikken i huden eller følelsesløshed
- synsforstyrrelser
- uregelmæssig hjerterytme (puls)
- ubehag i maven
- forstoppelse
- diarré
- leversygdomme, der kan optræde sammen med gulfarvning af hud og øjne
- øget hudfølsomhed over for sol
- sukker i urinen

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- feber, ondt i halsen eller sår i munden, øget hyppighed af infektioner (manglende eller lavt antal hvide blodlegemer)
- bleg hud, træthed, åndenød, mørkfarvet urin (hæmolytisk anæmi)
- udslæt, kløe, nældefeber, besvær med vejrtrækningen eller med at synke, svimmelhed (overfølsomhedsreaktioner)
- forvirring, træthed, muskelsammentrækninger og -kramper, hurtigt åndedræt (hypokloræmisk alkalose)
- åndedrætsbesvær med feber, hoste, hvæsen, åndenød (respiratorisk lidelse, der indbefatter lungebetændelse og lungeødem)
- svære smerter øverst i maven (betændelse i bugspytkirtlen)
- udslæt i ansigtet, ledsmerter, muskelsygdomme, feber (lupus erythematosus)
- betændelse i blodårer med symptomer som fx udslæt, purpurrøde pletter, feber (vaskulitis)
- svær hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelser på læber, øjne eller mund, afskalning af hud, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- svaghedsfølelse
- blå mærker og hyppige infektioner (aplastisk anæmi)
- nedsat syn eller øjensmerter på grund af højt tryk i øjet (kan være tegn på akut lukketvinklet glaukom)
- alvorlig hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelse på læber, øjne eller mund, afskalning af hud, feber (erythema multiforme)
- muskelkrampe
- stærkt nedsat urinmængde (kan være tegn på nyresygdom eller nyresvigt), svaghed (asteni)
- feber

Fortæl det til din læge, hvis nogle af disse bivirkninger påvirker dig alvorligt. Det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen med Rasitrio.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterfolien efter EXP. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar Rasitrio-tabletterne i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rasitrio indeholder

- Hver Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg overtrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 10 mg amlodipin (som besylat) og 12,5 mg hydrochlorthiazid. Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLINSK cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, hypromellose, titandioxid (E 171), macrogol, talcum, rød jernoxid (E 172), sort jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

- Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter er lys røde, ovale tabletter præget med "UIU" på den ene side og "NVR" på den anden side.

Rasitrio er tilgængelig i pakninger, der indeholder 14, 28, 56, 98 tabletter i kalenderpakninger. Det er også tilgængeligt i multipakninger på 98 tabletter (2 pakninger af 49) i kalenderpakninger.

Rasitrio er tilgængelig i pakninger, der indeholder 30 eller 90 tabletter i blister.

Rasitrio er tilgængelig i pakninger, der indeholder 56x1 tabletter i perforerede enkelt dosis blisterpakninger.

Det er også tilgængeligt i multipakninger på 98x1 tabletter (2 pakninger af 49x1) i perforerede enkelt dosis blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteketspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rasitrio
3. Sådan skal du tage Rasitrio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Rasitrio indeholder tre aktive stoffer, der hedder aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid. Alle tre stoffer hjælper med at kontrollere højt blodtryk (hypertension).

- Aliskiren tilhører en klasse af medicin, kaldet reninhæmmere. De nedsætter den mængde angiotensin-II, kroppen kan producere. Angiotensin-II får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket. Når mængden af angiotensin-II mindskes, kan blodkarrene slappe af, og det sænker blodtrykket.
- Amlodipin tilhører en gruppe stoffer, som hedder calcium-antagonister, der hjælper til med at kontrollere forhøjet blodtryk. Amlodipin får blodkarrene til at udvide sig og slappe af, hvilket sænker blodtrykket.
- Hydrochlorthiazid tilhører en klasse af medicin, som kaldes thiaziddiuretika. Hydrochlorthiazid øger mængden af urin, hvilket også hjælper med at sænke blodtrykket.

Forhøjet blodtryk øger belastningen på hjerte og blodkar. Hvis det fortsætter i lang tid, kan det beskadige blodkarrene i hjernen, hjertet og nyrerne, som kan føre til slagtilfælde, hjertesvigt, hjerteanfald eller nyresvigt. Når blodtrykket sænkes til normalt niveau, mindskes risikoen for at få disse sygdomme.

Anvendelse

Rasitrio bruges til behandling af forhøjet blodtryk hos voksne patienter, som allerede har sit blodtryk kontrolleret med aliskiren, amlodipin og hydrochlorthiazid taget som separate lægemidler givet samtidigt. Disse patienter kan derfor have en fordel ved at tage én tablet, der indeholder alle tre stoffer.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rasitrio

Tag ikke Rasitrio

- hvis du er allergisk over for aliskiren, over for amlodipin eller over for anden medicin med dihydropyridinderivater (kendt som calciumantagonister), over for hydrochlorthiazid, sulfonamidaflødt medicin (medicin, der anvendes til at behandle bryst- eller urinvejsinfektioner) eller over for et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Hvis du mener, at du er allergisk, skal du ikke tage Rasitrio og kontakte lægen for vejledning.
 - hvis du har oplevet følgende typer angioødem (svært ved at trække vejret eller at synke eller har haft hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge):
 - angioødem når du har taget aliskiren
 - arveligt angioødem
 - angioødem uden kendt årsag
 - hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten (brug af Rasitrio tidligt i graviditeten bør også undgås – se afsnittet om Graviditet).
 - hvis du har svære leverproblemer.
 - hvis du har svære nyreproblemer.
 - hvis du ikke producerer urin (anuri).
 - hvis niveauet af kalium i dit blod er lavere end normalt, selvom du bliver behandlet for det.
 - hvis niveauet af natrium i dit blod er for lavt.
 - hvis niveauet af calcium i dit blod er for højt.
 - hvis du har urinsyregigt (urinsyrekrystaller i leddene).
 - hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:
 - ciclosporin (medicin, der bruges til organtransplantation for at undgå afstødning af organet. Bruges også til andre tilstande, fx gigt eller hudekssem)
 - itraconazol (medicin, der bruges til behandling af svampeinfektioner)
 - quinidin (medicin, som bruges til at korrigere hjerterytmen)
 - hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion, og du behandles med nogen af følgende typer lægemidler, som bruges til at behandle højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
- en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
 - hvis du har et meget lavt blodtryk
 - hvis du lider af shock, inkl. kardiogent shock
 - hvis du har en forsnævring af aortaklappen (aortastenose)
 - hvis du har hjerte-problemer efter et akut hjertetilfælde

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, skal du ikke tage Rasitrio og du skal kontakte din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Rasitrio:

- hvis du lider af opkastning eller diarré, eller hvis du tager et diuretikum (medicin, som øger den mængde urin, du producerer)
- hvis du tidligere har haft angioødem (svært ved at trække vejret eller at synke eller hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge). Hvis det sker, skal du stoppe med at tage Rasitrio og du skal kontakte din læge
- hvis du har hjerteproblemer
- hvis du er på en salt-fattig diæt
- hvis din urinmængde er markant nedsat i 24 timer eller længere tid, og/eller hvis du har alvorlige nyreproblemer (fx hvis dialyse er nødvendig), gælder også hvis du fået en nyretransplantation eller har en forsnævring eller blokade af blodårene som tilfører blod til nyrene
- hvis du har nedsat nyrefunktion, vil din læge nøje overveje, om Rasitrio er egnet til dig, og kan vælge at følge dig nøje

- hvis du har leverproblemer (nedsat leverfunktion)
- hvis du har sukkersyge (diabetes, højt blodsukker)
- hvis du har et højt niveau af kolesterol eller triglycerider i blodet
- hvis du lider af en sygdom kaldet lupus erythematosus (også kaldet ”lupus” eller ”SLE”)
- hvis du har allergi eller astma
- hvis du tager nogen af følgende typer medicin, som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
 - en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- hvis du er 65 år eller ældre (se punktet Ældre (i alderen 65 år eller derover) herunder)
- hvis der er tegn og symptomer såsom unormal tørst, tør mund, generel svaghed, sløvhed, rastløshed, muskelsmerter eller -kramper, svaghed, lavt blodtryk, nedsat urinproduktion, kvalme, opkastning eller unormalt hurtige hjerteslag, som kan tyde på en overdreven virkning af hydrochlorthiazid (et af de aktive stoffer i Rasitrio)
- hvis du oplever hudreaktioner, som fx udslæt efter at have været i solen
- hvis du oplever nedsat syn eller øjensmerter. Dette kan være symptomer på øget tryk i øjet og kan opstå inden for timer eller uger efter indtagelse af Rasitrio. Det kan medføre permanent synstab, hvis det ikke bliver behandlet
- hvis du har nyrearteriestenose (forsnævring af blodkarrene til en eller begge nyrer)
- hvis du har alvorligt hjertesvigt (en hjertesygdom, hvor dit hjerte ikke kan pumpe tilstrækkeligt blod rundt i kroppen)

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Rasitrio frarådes i den tidlige periode af graviditeten og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages på dette tidspunkt (se afsnittet om Graviditet).

Børn og teenagere

Rasitrio bør ikke bruges til børn og teenagere op til 18 år.

Ældre

Du skal fortælle din læge, hvis du er 65 år eller derover, da du muligvis er mere følsom for bivirkninger, som er relateret til højt blodtryk (se punkt 4 om bivirkninger). Din læge vil omhyggeligt overveje, om Rasitrio er velegnet til dig. Hvis du er 75 år eller derover, vil din læge muligvis kontrollere dit blodtryk jævnligt.

Hos de fleste patienter på 65 år og derover giver en dosis på 300 mg aliskiren ikke yderligere blodtryksnedsættelse sammenlignet med en dosis på 150 mg.

Brug af anden medicin sammen med Rasitrio

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Tag ikke Rasitrio og kontakt din læge, hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:

- ciclosporin (medicin, der bruges i forbindelse med organtransplantation for at undgå afstødning af organet. Bruges også til andre tilstande, fx gigt eller hudeksem)
- itraconazol (medicin, der bruges til behandling af svampeinfektioner)
- quinidin (medicin, som bruges mod forstyrrelser i hjerterytmen)
- hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion, og du tager nogen af følgende typer medicin, som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
 - en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.

Fortæl det til din læge, hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:

- medicin eller andre stoffer, der øger indholdet af kalium i dit blod. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, samt kaliumbesparende medicin og heparin.
- medicin, som kan nedsætte mængden af kalium i dit blod, som fx diuretika (vanddrivende tabletter), kortikosteroider, afføringsmidler, carbenoxolon, amphotericin eller benzylpenicillin.
- medicin, som nedsætter blodtrykket, inkl. methyldopa.
- medicin, som bruges til at øge blodtrykket, som fx noradrenalin og adrenalin.
- medicin, som kan medføre ”torsades de pointes” (uregelmæssig hjerterytme), som fx antiarytmika (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer) og visse antipsykotika.
- ketoconazol, medicin, der bruges til at behandle svampeinfektioner.
- verapamil, medicin, der bruges til at sænke forhøjet blodtryk, til at korrigere hjerterytmen eller til at behandle hjertekrampe (angina pectoris).
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin, der er antibiotika og bruges til behandling af infektioner.
- amiodaron, medicin, der bruges til behandling af unormal hjerterytme.
- atorvastatin, medicin, der bruges til behandling af forhøjet kolesterol.
- furosemid eller torasemid, er medicin, der tilhører gruppen diuretika og bruges til at øge urinproduktionen. Diuretika bruges også til behandling af visse hjerteproblemer (hjertesvigt) eller ophobning af væske (ødem).
- medicin, som kan nedsætte mængden af natrium i dit blod, såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika (carbamazepin).
- rifampicin, medicin, der bruges til at forebygge eller behandle infektioner.
- prikbladet perikum (*hypericum perforatum*), naturmedicin, der bruges til at højne humøret.
- smertestillende medicin/gigtmedicin, såsom non-steroid anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inkl. selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (Cox-2-hæmmere) (bruges hovedsageligt af patienter over 65 år).
- diltiazem, medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer.
- ritonavir, medicin til behandling af virusinfektioner.
- lithium (medicin til behandling af visse typer depression).
- visse afføringsmidler.
- medicin til behandling af urinsyre-gigt som fx allupurionol.
- digoxin og andre digitalisglykosider (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer).
- D-vitamin og calciumsalte.
- en af følgende typer medicin, som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en ”angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer”, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.eller
 - en ”angiotensin-II receptorblokker”, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- medicin til kontrol af hjerterytmen.
- medicin til behandling af sukkersyge (diabetes mellitus) (oral medicin såsom metformin, eller insulin).
- medicin, som kan øge blodsukkeret, som fx betablokkere og diazoxid.
- steroider.
- cytotoxisk medicin (anvendes til behandling af kræft), som fx methotrexat og cyclophosphamid.
- gigtmedicin.
- medicin til behandling af halsbrand og inflammation (fx carbenoxolon).
- muskelrelaksantia (medicin, som bruges under operationer til at afslappe musklerne).
- amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, bruges også til behandling af eller for at forebygge visse virus-infektioner).
- antikolinerge stoffer (medicin, som bruges til at behandle forskellige sygdomme som fx gastrointestinale kramper, urinblærekramper, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom samt i forbindelse med narkose).

- colestyramin og colestipol eller andre ionbytterresiner (medicin, der primært bruges til behandling af forhøjet fedtniveau i blodet).
- alkohol, sovemedicin og narkosemedicin (medicin, der bruges ved operationer og andre procedurer).
- iodkontrastmidler (stoffer, som bruges til billeddiagnostik).

Det kan være nødvendigt at din læge ændrer din dosis og/eller tager andre forholdsregler, hvis du bruger et af følgende lægemidler:

- furosemid eller torasemid, er medicin, der tilhører gruppen kaldet diuretika og som bruges til at øge mængden af den urin, du producerer. Diuretika bruges også til behandling af visse hjerteproblemer (hjertesvigt) eller ophobning af væske (ødem)
- visse lægemidler, som bruges til behandling af infektioner, som fx ketoconazol, amphotericin eller benzylpencillin

Brug af Rasitrio sammen med mad og drikke

Du skal tage dette lægemiddel sammen med et let måltid mad én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage dette lægemiddel sammen med grapefrugtjuice.

Hvis du drikker alkohol, mens du behandles med dette lægemiddel, kan du på grund af hydrochlorthiazid-indholdet i Rasitrio opleve øget svimmelhed, når du rejser dig fra siddende stilling.

Graviditet

Du må ikke tage dette lægemiddel, hvis du er gravid (se afsnittet ”Tag ikke Rasitrio”). Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du straks stoppe med at tage det og kontakte din læge. Hvis du har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel. Normalt vil din læge råde dig til at stoppe med at tage Rasitrio, inden du bliver gravid og råde dig til at tage anden medicin i stedet for Rasitrio. Rasitrio frarådes i den tidlige periode af graviditeten, og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, fordi det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages efter tredje måned af graviditeten.

Amning

Fortæl det til din læge, hvis du ammer, eller hvis du skal starte med at amme. Behandling med Rasitrio frarådes til mødre, som ammer. Hvis du ønsker at amme, kan din læge vælge en anden behandling til dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Denne medicin kan få dig til at føle dig svimmel. Hvis du oplever dette, må du ikke køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du tage Rasitrio

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning og overskrid ikke den anbefalede dosis. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis af Rasitrio er en tablet daglig.

Indtagelse

Synk tabletten hel sammen med vand. Du bør tage dette lægemiddel sammen med et let måltid mad, én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage dette lægemiddel sammen med grapefrugtjuice.

Hvis du har taget for meget Rasitrio

Hvis du er kommet til at tage for mange Rasitrio-tabletter, skal du straks kontakte en læge. Det kan være nødvendigt med lægebehandling.

Hvis du har glemt at tage Rasitrio

Hvis du glemmer at tage en dosis af denne medicin, skal du tage den så snart, du kommer i tanker om det, og derefter tage den næste dosis til sædvanlig tid. Hvis det næsten er tid til den næste dosis, skal du bare tage den næste tablet til sædvanlig tid. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis (to tabletter samtidig) som erstatning for den glemte tablet.

Du må ikke stoppe med denne medicin, selvom du har det godt (medmindre du har aftalt det med din læge).

Mennesker med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på dette problem. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager medicinen nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selvom du føler dig rask.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger indberettet med Rasitrio:

Almindelig bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- svimmelhed
- lavt blodtryk
- hævede hænder, ankler og fødder (perifert ødem)

Kontakt din læge omgående hvis du oplever følgende i starten af din behandling:

Besvimelse og/eller uklarhed i forbindelse med lavt blodtryk kan opstå i begyndelsen af behandlingen med Rasitrio. Patienter på 65 år eller derover er mere følsomme for bivirkninger, der er relateret til lavt blodtryk. I kliniske forsøg forekom lavt blodtryk oftere hos patienter, der tog Rasitrio, end hos patienter, der kun tog en kombination af to aktive stoffer: aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydrochlorthiazid eller amlodipin/hydrochlorthiazid (se punkt 2).

De følgende, muligvis alvorlige, bivirkninger er blevet indberettet med lægemidler, der kun indeholder aliskiren, amlodipin eller hydrochlorthiazid.

Aliskiren

Nogle bivirkninger kan være alvorlige (hyppighed ikke kendt):

Nogle få patienter har oplevet disse alvorlige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter). **Kontakt din læge med det samme, hvis du oplever noget af følgende:**

- Alvorlige allergiske reaktioner med symptomer som fx udslæt, kløe, hævet ansigt, læber eller tunge, besvær med at trække vejret, svimmelhed.
- Kvalme, manglende appetit, mørk-farvet urin eller gulfarvning af hud og øjne (tegn på leversygdom).

Bivirkninger

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- diarré
- ledsmerter
- højt indhold af kalium i blodet
- svimmelhed

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter)

- hududslæt (dette kan også være symptomer på en overfølsomhedsreaktion eller angioødem – se ”Sjældne” bivirkninger herunder)
- nyreproblemer, inklusive akut nyresvigt (svært nedsat urinproduktion)
- hævede hænder, ankler eller fødder (væskeansamlinger)
- alvorlige hudreaktioner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller bivirkninger fra slimhinden i munden - rød hud, blæredannelse omkring læber, øjne eller mund, hudafskalning, feber)
- lavt blodtryk
- hjertebanken
- hoste
- kløe, kløende udslæt (nældefeber)
- forhøjede leverenzzymer.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk reaktion)
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner)
- angioødem (symptomerne kan være besvær med at trække vejret eller med at synke, udslæt, kløe, nældefeber, hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge eller svimmelhed)
- forhøjet indhold af kreatinin i blodet
- Hudrødme (erytem)

Amlodipin

Hos patienter, der tager amlodipin alene, er følgende blevet indberettet:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- søvnighed
- svimmelhed
- hovedpine (især i begyndelsen af behandlingen)
- hedeture
- mavesmerter
- kvalme
- hævede ankler
- hævelse
- træthed
- hjertebanken

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter)

- søvnløshed
- humørsvingninger (inklusive angst)
- depression
- rysten
- smagsforstyrrelser
- pludseligt kortvarigt tab af bevidsthed
- nedsat følsomhed i huden
- prikken eller følelsesløshed
- synsforstyrrelse (inklusive dobbeltsyn)
- ringen for ørene
- lavt blodtryk
- åndenød
- løbenæse
- opkastning
- ubehag i maven efter et måltid
- ændringer i tarmfunktionen (inklusive diarré og forstoppelse)
- mundtørhed

- hårtab
- røde områder på huden
- misfarvning af huden
- øget svedtendens
- kløe; udslæt
- alment udslæt
- ledsmerter
- muskelsmerter
- muskelkramper
- rygsmerter
- problemer med vandladningen
- natlig vandladning
- øget behov for vandladning
- impotens
- forstørrede bryster hos mænd
- brystmerter
- svækkelse
- smerte
- føler sig utilpas
- vægtøgning
- vægttab

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- forvirring

Meget sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- lavt niveau af hvide blodlegemer og blodplader
- overfølsomhedsreaktioner med symptomer såsom udslæt, kløe, nældefeber, besvær med at trække vejret og med at synke, svimmelhed
- højt blodsukker
- øget muskelstivhed og svært ved at strække ud
- følelse af snurren og følelsesløshed med fornemmelse af brændende fingre og tær
- hjerteanfald
- uregelmæssigt hjerteslag
- betændelse i blodkarrene
- hoste
- kraftig smerte i øvre del af maven
- betændelse i mavehinden
- blødende, ømme eller hævede gummer
- betændelse i leveren
- lidelser i leveren, som kan opstå sammen med gulfarvning af hud og øjne eller mørk farvet urin
- unormale resultater i leverfunktionstest
- angioødem (besvær med at trække vejret eller med at synke, eller hævet ansigt, hænder og fødder, øjne, læber og/eller tunge)
- hudreaktioner med rødme og afskalning, blister omkring læber, øjne eller mund; tør hud, udslæt og kløende udslæt
- hududslæt med flager eller afskalning; udslæt, rød hud; blister omkring læber, øjne eller mund, hudafskalning, feber
- hævelse især af ansigt og svælg
- øget følsomhed i huden over for solen

Hydrochlorthiazid

Hos patienter, der fik hydrochlorthiazid alene, er følgende indberettet, hyppigheden kan dog ikke estimeres ud fra den tilgængelige data:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- lavt indhold af kalium i blodet
- forhøjet indhold af lipider (fedt) i blodet

Almindelig (forekommer op til 1 ud af 10 patienter)

- højt indhold af urinsyre i blodet
- lavt indhold af magnesium i blodet
- lavt indhold af natrium i blodet
- svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig
- nedsat appetit
- kvalme og opkastning
- kløende udslæt og andre former for udslæt
- manglende evne til at få eller vedligeholde erektion

Sjældne (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- lavt antal blodplader (sometider med blødning eller blå mærker under huden)
- højt indhold af calcium i blodet
- højt blodsukker
- forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes
- nedtrykthed (depression)
- søvnforstyrrelser
- svimmelhed
- hovedpine
- prikken i huden eller følelsesløshed
- synsforstyrrelser
- uregelmæssig hjerterytme (puls)
- ubehag i maven
- forstoppelse
- diarré
- leversygdomme, der kan optræde sammen med gulfarvning af hud og øjne
- øget hudfølsomhed over for sol
- sukker i urinen

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- feber, ondt i halsen eller sår i munden, øget hyppighed af infektioner (manglende eller lavt antal hvide blodlegemer)
- bleg hud, træthed, åndenød, mørkfarvet urin (hæmolytisk anæmi)
- udslæt, kløe, nældefeber, besvær med vejrtrækningen eller med at synke, svimmelhed (overfølsomhedsreaktioner)
- forvirring, træthed, muskelsammentrækninger og -kramper, hurtigt åndedræt (hypokloræmisk alkalose)
- åndedrætsbesvær med feber, hoste, hvæsen, åndenød (respiratorisk lidelse, der indbefatter lungebetændelse og lungeødem)
- svære smerter øverst i maven (betændelse i bugspytkirtlen)
- udslæt i ansigtet, ledsmerter, muskelsygdomme, feber (lupus erythematosus)
- betændelse i blodårer med symptomer som fx udslæt, purpurrøde pletter, feber (vaskulitis)
- svær hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelser på læber, øjne eller mund, afskalning af hud, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- svaghedsfølelse
- blå mærker og hyppige infektioner (aplastisk anæmi)
- nedsat syn eller øjensmerter på grund af højt tryk i øjet (kan være tegn på akut lukketvinklet glaukom)
- alvorlig hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelse på læber, øjne eller mund, afskalning af hud, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- stærkt nedsat urinmængde (kan være tegn på nyresygdom eller nyresvigt), svaghed (asteni)
- feber

Fortæl det til din læge, hvis nogle af disse bivirkninger påvirker dig alvorligt. Det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen med Rasitrio.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterfolien efter EXP. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar Rasitrio-tabletterne i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rasitrio indeholder

- Hver Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg overtrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 10 mg amlodipin (som besylat) og 25 mg hydrochlorthiazid. Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLINSK cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, hypromellose, titandioxid (E 171), macrogol, talcum, sort jernoxid (E 172), rød jernoxid (E 172), gul jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

- Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmovertrukne tabletter er brune, ovale tabletter præget med "VIV" på den ene side og "NVR" på den anden side.

Rasitrio er tilgængelig i pakninger, der indeholder 14, 28, 56, 98 tabletter i kalenderpakninger. Det er også tilgængeligt i multipakninger på 98 tabletter (2 pakninger af 49) i kalenderpakninger.

Rasitrio er tilgængelig i pakninger, der indeholder 30 eller 90 tabletter i blister.

Rasitrio er tilgængelig i pakninger, der indeholder 56x1 tabletter i perforerede enkelt dosisblisterpakninger.

Det er også tilgængeligt i multipakninger på 98x1 tabletter (2 pakninger af 49x1) i perforerede enkelt dosisblisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg