

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat), 5 mg Amlodipin (als Besilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Violett-weiße, ovale, konvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und der Prägung „YIY“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rasitrio ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie als Ersatztherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit der gleichzeitigen Gabe von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, verabreicht in der gleichen Dosierung wie in der Kombinationstablette, ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Rasitrio beträgt täglich eine Tablette.

Patienten, die gleichzeitig Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid als separate Tabletten zur gleichen Tageszeit erhalten, können auf eine Tablette Rasitrio in der fixen Kombination in der gleichen Dosierung der Wirkstoffe umgestellt werden.

Die Fixkombination sollte nur gegeben werden, wenn sich ein dauerhaftes Ansprechen auf die gleichzeitig gegebenen Monopräparate nach Dosistitration gezeigt hat. Die Dosis sollte je nach Ansprechen des Patienten angepasst und individualisiert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Es gibt Hinweise für ein erhöhtes Risiko unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit Hypotonie bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter unter Therapie mit Rasitrio. Daher ist besondere Vorsicht angezeigt, wenn Rasitrio bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter angewendet wird.

Die empfohlene Anfangsdosierung von Aliskiren bei dieser Patientengruppe beträgt 150 mg. Bei der Mehrzahl der älteren Patienten werden keine klinisch bedeutsamen zusätzlichen Blutdrucksenkungen beobachtet, wenn die Dosierung auf 300 mg erhöht wird.

Ältere Patienten (75 Jahre und älter)

Es gibt nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter sollte auf Patienten beschränkt werden, deren Blutdruckkontrolle für die gleichzeitige Gabe der freien Kombination von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid ohne Sicherheitsbedenken, insbesondere im Hinblick auf eine Hypotonie, belegt ist. Größte Vorsicht einschließlich einer häufigeren Überprüfung des Blutdrucks wird empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 89-60 ml/min/1,73 m² bzw. 59-30 /min/1,73 m²) ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Rasitrio für die Anwendung bei Patienten mit Anurie und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Rasitrio mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) oder Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Rasitrio ist für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder Patienten mit progressiver Lebererkrankung ist Vorsicht bei der Gabe von Rasitrio angezeigt. Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosisempfehlungen für Amlodipin vor (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rasitrio bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas Wasser geschluckt werden. Rasitrio sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Rasitrio sollte nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, gegen andere Dihydropyridin-Derivate oder gegen andere Sulfonamid-Derivate.
- Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6).
- Anurie.
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriämie, Hyperkalzämie, symptomatische Hyperurikämie und therapieresistente Hypokaliämie.
- Schwere Leberinsuffizienz.
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Ciclosporin und Itraconazol, zwei hochpotenten P-Glykoprotein-(P-gp)-Inhibitoren, und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (z. B. Chinidin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern oder mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1).
- Schwere Hypotonie.

- Schock (einschließlich kardiogener Schock).
- Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (z. B. hochgradige Aortenstenose).
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Rasitrio abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei jedem antihypertensiven Arzneimittel kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die mit Rasitrio behandelt wurden, trat häufiger ein symptomatischer Blutdruckabfall auf als bei Patienten, die mit den Zweierkombinationen Aliskiren/Amlodipin, Aliskiren/Hydrochlorothiazid oder Amlodipin/Hydrochlorothiazid behandelt wurden.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid können bei Patienten auftreten, sind jedoch bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

Systemischer Lupus erythematoses

Es wurde berichtet, dass Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, einen systemischen Lupus erythematoses verschlechtern oder auslösen können.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden.

Doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bei prädisponierten Personen wurden Hypotonie, Synkopen, Schlaganfälle, Hyperkaliämien und Änderungen der Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) berichtet, insbesondere wenn Arzneimittel, die dieses System beeinflussen, kombiniert werden (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird eine doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Kombination von Aliskiren mit einem Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACEI) oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) nicht empfohlen. Falls eine kombinierte Anwendung unbedingt erforderlich wird, sollte eine engmaschige Überwachung von Blutdruck, Nierenfunktion und Elektrolytwerten erfolgen.

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Geriatrische Patienten im Alter von 65 Jahren und älter

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Rasitrio Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter gegeben wird. Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die mit Rasitrio behandelt wurden, trat häufiger ein symptomatischer Blutdruckabfall auf als bei Patienten, die mit den Zweierkombinationen Aliskiren/Amlodipin, Aliskiren/Hydrochlorothiazid oder Amlodipin/Hydrochlorothiazid behandelt wurden. Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter sind nach einer Behandlung mit Rasitrio anfälliger für Hypotonie-bedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).

Geriatrische Patienten im Alter von 75 Jahren und älter

Es gibt nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter. Größte Vorsicht einschließlich einer häufigeren Überprüfung des Blutdrucks wird empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).

Herzinsuffizienz

Kalziumkanal-Blocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Für Rasitrio liegen keine Daten zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.1).

Aliskiren sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Furosemid oder Torasemid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Risiko einer symptomatischen Hypotonie

Nach Einleitung der Behandlung mit Rasitrio könnte in den folgenden Fällen eine symptomatische Hypotonie auftreten:

- Bei Patienten mit ausgeprägtem Volumenmangel oder bei Patienten mit Salzverlust (z. B. Patienten, die hohe Diuretika-Dosen erhalten) oder
 - bei gleichzeitiger Anwendung von Aliskiren mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen.
- Der Volumen- oder Salzverlust ist vor der Verabreichung von Rasitrio auszugleichen, andernfalls sollte die Behandlung unter enger medizinischer Überwachung begonnen werden.

Störungen des Elektrolythaushaltes

Die Behandlung mit Rasitrio sollte nur nach Korrektur einer Hypokaliämie oder einer bestehenden Hypomagnesiämie erfolgen. Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hypokaliämie bewirken oder eine bereits vorbestehende Hypokaliämie verschlechtern. Thiazid-Diuretika sollten bei Patienten mit Zuständen, die mit erhöhtem Kaliumverlust einhergehen, zum Beispiel Nephropathien mit Salzverlust und prärenale (kardiogene) Einschränkung der Nierenfunktion, mit Vorsicht angewendet werden. Entwickelt sich eine Hypokaliämie während einer Hydrochlorothiazid-Therapie, sollte Rasitrio bis zur stabilen Korrektur des Kaliumgleichgewichts abgesetzt werden.

Während der Behandlung mit Thiazid-Diuretika kann eine Hypokaliämie auftreten. Das Hypokaliämierisiko ist höher bei Patienten mit Leberzirrhose, bei starker Diurese, unzureichender oraler Elektrolytzufuhr und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden oder adrenokortikotropem Hormon (ACTH) behandelt werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Umgekehrt wurden nach Markteinführung unter Aliskiren Anstiege des Serumkaliumspiegels beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen oder nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) noch verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.8).

Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischen Alkalose herbeiführen oder eine bestehende Hyponatriämie verschlechtern. Es wurde Hyponatriämie, begleitet von neurologischen Symptomen (Übelkeit, fortschreitende Desorientierung, Apathie), beobachtet. Eine Behandlung mit Hydrochlorothiazid sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyponatriämie begonnen werden. Falls sich eine schwere oder schnell einsetzende Hyponatriämie während der Therapie mit Rasitrio entwickelt, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung der Natriämie unterbrochen werden.

Alle Patienten, die mit Thiazid-Diuretika behandelt werden, sollten regelmäßig hinsichtlich eines Ungleichgewichts der Elektrolyte, speziell Kalium, Natrium und Magnesium, beobachtet werden.

Thiazide vermindern die Ausscheidung von Kalzium über den Urin und können zu einer intermittierenden und leichten Erhöhung des Kalziumspiegels im Serum führen, auch ohne dass

bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Rasitrio ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer bestehenden Hyperkalzämie angewendet werden. Rasitrio sollte abgesetzt werden, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Der Serumkalziumspiegel sollte während der Behandlung mit Thiaziden periodisch überwacht werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung von Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Rasitrio eine diuretikumbedingte Hyponatriämie reduzieren oder verhindern könnte. Ein Chloridmangel ist gewöhnlich schwach ausgeprägt und bedarf keiner Behandlung.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Thiazid-Diuretika können eine Azotämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auslösen. Wenn Rasitrio bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Elektrolyte einschließlich Kalium-, Kreatinin- und Harnsäurespiegel empfohlen. Es liegen keine Daten zu hypertensiven Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oder $1,70 \text{ mg/dl}$ bei Frauen und $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oder $2,00 \text{ mg/dl}$ bei Männern und/oder eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), Dialyse in der Vorgeschichte, nephrotischem Syndrom oder renovaskulärer Hypertonie vor. Rasitrio ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Wie andere Arzneimittel, die auf das RAAS einwirken, sollte auch Rasitrio bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer oder anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus, mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert. Ein nach Beendigung der Behandlung reversibles akutes Nierenversagen wurde nach Markteinführung bei Risikopatienten beobachtet, die Aliskiren erhielten. Für den Fall, dass irgendwelche Anzeichen eines Nierenversagens auftreten, sollte Aliskiren unverzüglich abgesetzt werden.

Es gibt keine Erfahrung hinsichtlich der Anwendung von Rasitrio bei Patienten, die sich kürzlich einer Nierentransplantation unterzogen haben. Daher ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Rasitrio ist bei hypertensiven Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder progressiver Lebererkrankung sollte Rasitrio mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte erhöht; Dosisempfehlungen bestehen nicht.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei allen anderen gefäßerweiternden Wirkstoffen sollte Amlodipin bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Metabolische und endokrine Wirkungen

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Harnsäure führen. Bei Diabetikern kann während einer Rasitrio-Therapie eine Dosisanpassung von Insulin oder von oralen

blutzuckersenkenden Arzneimitteln erforderlich sein. Die Anwendung von Rasitrio in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Rasitrio bei symptomatischer Hyperurikämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Hydrochlorothiazid kann aufgrund einer reduzierten Harnsäureclearance zu einem Anstieg des Serumspiegels der Harnsäure führen und eine Hyperurikämie auslösen oder verschlechtern sowie bei anfälligen Patienten Gicht auslösen.

Thiazide reduzieren die Kalziumausscheidung über den Harn und können so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumkalziums bewirken, ohne dass bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Rasitrio ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyperkalzämie eingesetzt werden. Rasitrio sollte abgesetzt werden, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Kalziumwerte im Serum sollten während einer Behandlung mit Thiaziden regelmäßig überwacht werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden, verdeckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Nierenarterienstenose

Für die Anwendung von Rasitrio bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei einer Einzelniere liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einwirken, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, einschließlich eines akuten Nierenversagens, wenn Patienten mit einer Nierenarterienstenose mit Aliskiren behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung beendet werden.

Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem

Anaphylaktische Reaktionen unter der Behandlung mit Aliskiren wurden nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, über Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), berichtet.

Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödem verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Markteinführung wurden Angioödem oder Angioödem-ähnliche Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einer Prädisposition für Überempfindlichkeit ist besondere Vorsicht erforderlich.

Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, während der Behandlung mit Aliskiren ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Daher ist bei Verschreibung von Aliskiren für Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte Vorsicht angezeigt. Diese Patienten sollten während der Behandlung, besonders zu Behandlungsbeginn, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn anaphylaktische Reaktionen oder ein Angioödem auftreten, muss Rasitrio unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Die Patienten sollten angewiesen werden, dem Arzt jedes Anzeichen, das auf allergische Reaktionen hinweist, insbesondere Atem- oder Schluckbeschwerden sowie Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen oder Zunge, zu berichten. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte

Adrenalin verabreicht werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege offenzuhalten.

Photosensibilität

Unter Thiazid-Diuretika wurde über Fälle von Photosensibilität berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung mit Rasitrio eine Lichtempfindlichkeit auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn dann die erneute Gabe eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Licht ausgesetzten Hautareale vor der Sonne oder vor künstlichen UVA-Strahlen zu schützen.

Akutes Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion, die zu einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom führte, in Verbindung gebracht. Die Symptome schließen ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen. Die primäre Maßnahme ist, Hydrochlorothiazid so rasch als möglich abzusetzen. Es kann erforderlich sein, eine umgehende medizinische oder operative Behandlung in Betracht zu ziehen, sollte der intraokulare Druck nicht kontrolliert werden können. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Informationen zu den Wechselwirkungen mit Rasitrio

Eine Analyse der Populationskinetik bei Patienten mit Hypertonie ergab keine Anzeichen für klinisch relevante Änderungen der Exposition (AUC) im Steady State und in der C_{max} von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid im Vergleich zu den entsprechenden Behandlungen mit den Zweierkombinationen.

Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen: Die kaliumausschwemmende Wirkung von Hydrochlorothiazid wird durch die kaliumsparende Wirkung von Aliskiren abgeschwächt. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass dieser Effekt von Hydrochlorothiazid auf das Serumkalium durch andere Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen (z. B. andere kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxanzien, adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylate), verstärkt wird. Umgekehrt kann die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin-Natrium), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Arzneimittel, die durch eine Störung des Serumkaliums beeinflusst werden: Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen, wenn Rasitrio zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch Störungen des Serumkaliums beeinflusst werden (z. B. Digitalis-Glykoside, Antiarrhythmika).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer), Acetylsalicylsäure und nicht selektive NSAIDs: Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. NSAIDs können auch die diuretische und antihypertensive Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dehydrierte oder ältere Patienten) könnte die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Hydrochlorothiazid mit NSAIDs zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das üblicherweise reversibel ist, führen. Deshalb ist vor allem bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Rasitrio und NSAIDs Vorsicht geboten.

Informationen zu den Aliskiren-Wechselwirkungen

Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

- *Doppelte RAAS-Blockade*

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

- *Potente P-gp-Inhibitoren*

Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die C_{max} von Aliskiren 75 mg ungefähr um das ca. 2,5-Fache und die AUC ungefähr um das ca. 5-Fache erhöht. Die Zunahme könnte bei höheren Dosierungen von Aliskiren größer sein. Bei gesunden Probanden erhöhte Itraconazol (100 mg) die AUC und die C_{max} von Aliskiren (150 mg) um das 6,5- bzw. 5,8-Fache. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und potenten P-gp Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2)

- *Grapefruitsaft*

Die Gabe von Grapefruitsaft zusammen mit Aliskiren führte zu einer Abnahme der AUC und der C_{max} von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 150 mg führte zu einer 61%igen Abnahme der AUC von Aliskiren und die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 300 mg zu einer 38%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine durch Grapefruitsaft verursachte Hemmung der Aufnahme von Aliskiren aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch einen Polypeptid-vermittelten Transport von organischen Anionen erfolgt, zurückzuführen. Daher sollte Rasitrio wegen des Risikos eines Therapieversagens nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Vorsicht erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung

- *Wechselwirkungen mit P-gp*

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System. In einer klinischen Studie verringerte Rifampizin ein Induktor von P-gp, die Bioverfügbarkeit von Aliskiren um ungefähr 50%. Andere Induktoren von P-gp (Johanniskraut) könnten die Bioverfügbarkeit von Aliskiren verringern. Obwohl nicht für Aliskiren untersucht, ist bekannt, dass P-gp auch die Aufnahme verschiedenster Substanzen in das Gewebe kontrolliert und dass P-gp-Inhibitoren das „Gewebe-zu-Plasma-Konzentrationsverhältnis“ erhöhen können. Deshalb könnten P-gp-Inhibitoren die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Das Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen über P-gp hängt wahrscheinlich vom Ausmaß der Hemmung dieses Transporters ab.

- *Moderate P-gp-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg) bzw. Verapamil (240 mg) und Aliskiren (300 mg) führte zu einer Zunahme der AUC von Aliskiren um 76% bzw. 97%. Die Veränderung der Aliskiren-Plasmaspiegel bei Anwesenheit von Ketoconazol oder Verapamil liegt schätzungsweise in dem Bereich, der bei Verdoppelung der Aliskiren-Dosis erreicht würde. Aliskiren-Dosen von bis zu 600 mg, also das Doppelte der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis, erwiesen sich in kontrollierten klinischen Studien als gut verträglich. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Ketoconazol die gastrointestinale Resorption von Aliskiren fördert und die biliäre Exkretion vermindert. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit Ketoconazol, Verapamil oder anderen moderaten P-gp-Inhibitoren (Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) angewendet wird.

- *Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen*

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin), kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

- *Furosemid und Torasemid*

Die gleichzeitige orale Gabe von Aliskiren und Furosemid hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Aliskiren, reduzierte aber die Exposition gegenüber Furosemid um 20-30% (die Auswirkung von Aliskiren auf intramuskulär oder intravenös verabreichtes Furosemid wurde nicht untersucht). Mehrfache Gabe von Furosemid (60 mg/Tag) gemeinsam mit Aliskiren (300 mg/Tag) bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte während der ersten 4 Stunden zu einer Reduktion der Natriumausscheidung über den Harn und des Harnvolumens um 31% bzw. 24% im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Furosemid. Das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und 300 mg Aliskiren behandelt wurden (84,6 kg), war höher als das Gewicht der Patienten, die nur mit Furosemid behandelt wurden (83,4 kg). Kleinere Veränderungen der Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Furosemid wurde mit Aliskiren 300 mg/Tag beobachtet.

Die verfügbaren klinischen Daten zeigten nicht, dass nach gleichzeitiger Gabe mit Aliskiren höhere Dosen von Torasemid verwendet wurden. Es ist bekannt, dass die renale Ausscheidung von Torasemid durch organische Anionen-Transporter (OATs) vermittelt wird. Die Aliskiren-Ausscheidung über die Nieren ist minimal. Nach oraler Gabe wurden nur 0,6 % der Aliskiren-Dosis im Urin gefunden (siehe Abschnitt 5.2). Da jedoch gezeigt wurde, dass Aliskiren ein Substrat des organische Anionen transportierenden Polypeptids 1A2 (OATP1A2) ist (siehe Wechselwirkungen mit Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (OATP)), reduziert Aliskiren möglicherweise die Plasma-Exposition von Torasemid durch eine Beeinflussung des Resorptionsprozesses.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Aliskiren und oralem Furosemid oder Torasemid behandelt werden, wird daher empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid, Torasemid oder Aliskiren die Wirkung von Furosemid oder Torasemid zu überwachen, um Veränderungen des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und mögliche Zustände von Volumenüberlastung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

- *Warfarin*

Die Auswirkungen von Aliskiren auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurden nicht untersucht.

- *Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln*

Es wurde gezeigt, dass Nahrungsmittel (fettarm oder fettreich) die Aufnahme von Aliskiren deutlich verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Keine Wechselwirkungen

- Die in klinischen Pharmakokinetikstudien mit Aliskiren untersuchten Arzneistoffe umfassten Acenocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-mononitrat und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt.

- Bei gleichzeitiger Verabreichung von Aliskiren mit Metformin (↓28%), Amlodipin (↑29%) oder Cimetidin (↑19%) änderte sich die C_{max} oder AUC von Aliskiren um 20% bis 30%. Bei Verabreichung mit Atorvastatin stiegen AUC und C_{max} von Aliskiren im Steady-State um 50%. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Metformin oder Amlodipin. Daher ist weder für Aliskiren noch für diese gleichzeitig verabreichten Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.

- Die Bioverfügbarkeit von Digoxin und Verapamil kann durch Aliskiren leicht verringert werden.

- *Wechselwirkungen mit CYP450*

Aliskiren hemmt nicht die CYP450-Isoenzyme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A). Aliskiren führt nicht zur Induktion von CYP3A4. Deshalb kann angenommen werden, dass Aliskiren die systemische Exposition von Substanzen, die diese Enzyme hemmen, induzieren oder von ihnen abgebaut werden, nicht beeinflusst. Aliskiren wird nur geringfügig über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Deshalb sind Wechselwirkungen aufgrund einer Hemmung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen nicht zu erwarten. Allerdings beeinflussen CYP3A4-Inhibitoren häufig auch P-gp. Deshalb kann eine erhöhte Exposition gegenüber Aliskiren erwartet werden, wenn gleichzeitig CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden, die auch P-gp hemmen (siehe andere P-gp-Hinweise im Abschnitt 4.5).

- *Substrate oder schwache Inhibitoren von P-gp*

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Atenolol, Digoxin oder Cimetidin beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe mit Atorvastatin (80 mg) erhöhten sich für Aliskiren (300 mg) im Steady State AUC und C_{max} um 50%. In Tierversuchen wurde gezeigt, dass P-gp eine wesentliche Einflussgröße für die Bioverfügbarkeit von Aliskiren ist. Substanzen, die P-gp induzieren (Johanniskraut, Rifampicin), könnten daher die Bioverfügbarkeit von Aliskiren erniedrigen.

- *Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (OATP)*

Präklinische Studien zeigen, dass Aliskiren ein Substrat von organischen Anionen transportierenden Polypeptiden sein könnte. Deshalb besteht bei gleichzeitiger Verabreichung die Möglichkeit von Interaktionen zwischen OATP-Inhibitoren und Aliskiren (siehe Wechselwirkung mit Grapefruitsaft).

Informationen zu den Amlodipin-Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Amlodipin

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von

- *CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makroliden wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

- *CYP3A4-Induktoren*

Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.

- *Grapefruitsaft*

Die Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu erhöhten blutdrucksenkenden Effekten führt.

- *Dantrolen (Infusion)*

Im Tiermodell wird nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Wirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel

- Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin addiert sich zu den blutdrucksenkenden Wirkungen anderer Antihypertensiva.
- Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosierungen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin resultierte in einer 77%igen Erhöhung der Exposition von Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein. Es wird empfohlen die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich bei Patienten, die Amlodipin erhalten, zu reduzieren.

Keine Wechselwirkungen

- In klinischen Interaktionsstudien beeinflusste Amlodipin die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin nicht.

Informationen zu Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid

Bei gleichzeitiger Anwendung kann es zu einer Wechselwirkung zwischen den folgenden Arzneimitteln und Thiazid-Diuretika kommen:

Nicht empfohlen

- *Lithium*

Die renale Ausscheidung von Lithium wird durch Thiazide verringert, so dass das Risiko einer toxischen Wirkung von Lithium durch Hydrochlorothiazid erhöht wird. Die gleichzeitige Gabe von Lithium und Hydrochlorothiazid wird nicht empfohlen. Wenn diese Kombination erforderlich sein sollte, wird eine sorgfältige Überwachung des Serumlithiumspiegels während der gleichzeitigen Anwendung empfohlen.

Nötige Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung

- *Alkohol, Barbiturate oder Narkotika*

Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika mit Substanzen, die auch einen blutdrucksenkenden Effekt besitzen (z.B. durch Reduktion der Aktivität des Sympathikus oder direkte Vasodilatation) kann eine orthostatische Hypotonie verstärken.

- *Amantadin*

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.

- *Antidiabetika (z. B. Insulin und orale Antidiabetika)*

Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4). Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer möglicherweise durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, sollte Metformin mit Vorsicht angewendet werden.

- *Anticholinergika und andere Arzneimittel mit Einfluß auf die Darmmotilität*

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Im Gegensatz dazu wird angenommen, dass prokinetische Substanzen wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika verringern.

- *Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden*

Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfipyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

- *Arzneimittel, die Torsades de Pointes auslösen können*
Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden mit Arzneimitteln, die *Torsades des Pointes* auslösen können, im Speziellen Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarrhythmika und einige Antipsychotika.
- *Arzneimittel, die den Serum-Natrium-Spiegel beeinflussen*
Die hyponaträmische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika etc. verstärkt werden. Bei einer Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.
- *Betablocker und Diazoxid*
Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.
- *Ionenaustauscherharze*
Die Absorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wird durch Colestyramin oder Colestipol vermindert. Dies könnte in subtherapeutischen Effekten von Thiazid-Diuretika resultieren. Jedoch kann eine Staffelung der Dosen von Hydrochlorothiazid und Ionenaustauscherharzen bei Gabe von Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach der Gabe von Ionenaustauscherharzen diese Interaktion potentiell verringern.
- *Vitamin D und Kalziumsalze*
Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Kalziumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Kalzium-Spiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen Diuretika kann durch den Anstieg der tubulären Kalzium-Reabsorption zu einer Hyperkalzämie in Patienten führen, die für eine Hyperkalzämie empfänglich sind (z.B. Hyperparathyreoidismus, Malignität oder Vitamin-D-vermittelte Konditionen).
- *Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien*
Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.
- *Zytotoxische Substanzen*
Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Wirkstoffen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkungen verstärken.
- *Digoxin oder andere Digitalis-Glykoside*
Eine durch Thiazide ausgelöste Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten digitalisbedingter kardialer Arrhythmien begünstigen (siehe Abschnitt 4.4).
- *Methyldopa*
Es liegen vereinzelte Berichte über das Auftreten von hämolytischer Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa vor.
- *Jodhaltige Kontrastmittel*
Im Falle eines durch Diuretika ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.
- *Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)*
Hydrochlorothiazid kann die Reaktion auf Catecholamine, wie Noradrenalin, verringern. Die klinische Signifikanz dieser Wirkung ist unsicher und nicht ausreichend, um deren Anwendung auszuschließen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Ärzte, die Rasitrio verschreiben, sollten Frauen im gebärfähigen Alter über das potenzielle Risiko während der Schwangerschaft aufklären. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte auf eine geeignete antihypertensive Behandlung gewechselt werden, da Rasitrio bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht angewendet werden sollte.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Aliskiren bei Schwangeren vor. Aliskiren war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wurden mit schweren fetalen Missbildungen und neonatalen Todesfällen in Verbindung gebracht. Wie andere Arzneimittel mit direkter Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, sollte Aliskiren nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters angewendet werden und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Sicherheit von Amlodipin bei der menschlichen Schwangerschaft ist nicht belegt. Reproduktionsstudien an Ratten zeigten keine Toxizität, abgesehen von einer Verzögerung des Geburtstermins und einer Verlängerung der Dauer der Wehen bei Dosen, die 50-mal höher als die maximal empfohlene Dosis beim Menschen waren (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung während der Schwangerschaft wird nur empfohlen, wenn es keine sicherere Alternative gibt und die Krankheit selbst ein größeres Risiko für die Mutter und den Fetus darstellt.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Hydrochlorothiazid sollte bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie wegen des Risikos eines Plasmavolumenmangels und einer plazentaren Hypoperfusion ohne nützliche Wirkung auf den Verlauf der Erkrankungen nicht angewendet werden.

Hydrochlorothiazid sollte nicht zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Schwangeren angewendet werden, außer in Ausnahmefällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist.

Rasitrio sollte während des ersten Trimesters der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Während des zweiten und dritten Trimesters ist Rasitrio kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte Rasitrio dementsprechend so schnell wie möglich abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren und/oder Amlodipin in die Muttermilch übergehen. Aliskiren wird in die Milch von säugenden Ratten abgegeben.

Hydrochlorothiazid tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazide, die in hohen Dosen starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion verhindern.

Die Anwendung von Rasitrio während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen. Wenn Rasitrio während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität bei der Anwendung von Rasitrio vor.

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3). Die Fertilität von Ratten war bei Dosen von bis zu 250 mg/kg/Tag Aliskiren und 4 mg/kg/Tag Hydrochlorothiazid nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass bei Anwendung von Rasitrio gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

Amlodipin kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Wenn Patienten, die Amlodipin nehmen, an Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid-Kombination

Das im Folgenden beschriebene Sicherheitsprofil von Rasitrio beruht auf den klinischen Prüfungen, die mit Rasitrio durchgeführt wurden, und dem bekannten Sicherheitsprofil der Einzelbestandteile Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid. Die Informationen zur Sicherheit von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter sind begrenzt.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen beobachtet mit Rasitrio sind Hypotonie und Schwindel. Unerwünschte Wirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile von Rasitrio (Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid) berichtet wurden und in den entsprechenden Abschnitten der einzelnen Bestandteile angeführt sind, können auch unter Rasitrio auftreten.

Tabellarische Auflistung unerwünschter Wirkungen:

Die unerwünschten Wirkungen von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Informationen zu Rasitrio

Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Periphere Ödeme

Periphere Ödeme sind eine bekannte, dosisabhängige Nebenwirkung von Amlodipin und wurden in der Spontanerfassung auch bei der Behandlung mit Aliskiren berichtet. Die Häufigkeit peripherer Ödeme betrug in einer doppelt aktiv kontrollierten Kurzzeitstudie für Rasitrio 7,1% im Vergleich zu 8,0% für Aliskiren/Amlodipin, 4,1% für Amlodipin/Hydrochlorothiazid und 2,0% für Aliskiren/Hydrochlorothiazid als Zweierkombinationen.

In einer aktiv kontrollierten Kurzzeitstudie betrug die Häufigkeit aller Nebenwirkungen, die mit einem Blutdruckabfall in Verbindung gebracht werden könnten, 4,9% bei Rasitrio versus bis zu 3,7% bei den Zweierkombinationen. Bei Patienten ≥ 65 Jahre betrug die Häufigkeit 10,2% bei Rasitrio versus bis zu 5,4% bei den Zweierkombinationen.

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Bestandteilen

Andere unerwünschte Wirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile berichtet wurden, können auch unter Rasitrio auftreten, selbst wenn sie in klinischen Studien nicht beobachtet wurden.

Aliskiren

Schwerwiegende Nebenwirkungen schließen anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme ein, die nach Markteinführung berichtet wurden und selten auftreten können (weniger als 1 Fall pro 1.000 Patienten). Als häufigste Nebenwirkung tritt Diarrhö auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:

Die bekannten unerwünschten Ereignisse von Aliskiren sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt, wobei dieselben Beschreibungen wie vorher für die fixe Kombination verwendet werden.

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen
Herzerkrankungen	
Häufig	Schwindel
Gelegentlich	Palpitationen, periphere Ödeme
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Lebererkrankungen*, Ikterus, Hepatitis, Leberversagen**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und Reaktionen der Mundschleimhaut, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria
Selten	Angioödeme, Erytheme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Akutes Nierenversagen, eingeschränkte Nierenfunktion
Untersuchungen	
Häufig	Hyperkaliämie
Gelegentlich	Anstieg der Leberenzyme
Selten	Abfall des Hämoglobins, Abfall des Hämatokrits, Anstieg des Blutkreatinins

* Einzelfälle von Lebererkrankungen mit klinischen Symptomen und Labornachweisen einer ausgeprägteren Leberfunktionsstörung.

** Einschließlich einem Fall von „fulminantem Leberversagen“, der nach der Markteinführung berichtet wurde und bei dem ein kausaler Zusammenhang mit Aliskiren nicht ausgeschlossen werden kann.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Während der Behandlung mit Aliskiren sind Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödeme aufgetreten.

In kontrollierten klinischen Studien traten während der Behandlung mit Aliskiren selten Angioödeme und Überempfindlichkeitsreaktionen auf, wobei die Rate vergleichbar mit derjenigen unter Placebo oder Vergleichspräparat war.

Fälle von Angioödemem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), wurden auch nach Markteinführung berichtet. Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödeme oder Symptome, die auf Angioödem hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödeme verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (ACEIs oder ARBs).

Nach Markteinführung wurden Fälle von Angioödemem oder Angioödem-ähnlichen Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen wurden auch nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Falls Anzeichen auftreten, die auf eine Überempfindlichkeitsreaktion/Angioödem hinweisen (insbesondere Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel), sollten die Patienten die Behandlung abbrechen und den Arzt kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

Arthralgien wurden nach Markteinführung beobachtet. In einigen Fällen traten sie als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion auf.

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Laboruntersuchungen: In kontrollierten klinischen Studien waren klinisch relevante Veränderungen von Standardlaborparametern gelegentlich mit der Verabreichung von Aliskiren assoziiert. In klinischen Studien an Patienten mit Hypertonie hatte Aliskiren keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf Gesamtcholesterin, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Nüchtriglyceride, Nüchternblutglukose oder Harnsäure.

Hämoglobin und Hämatokrit: Es wurde ein geringgradiger Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit (mittlerer Abfall um etwa 0,05 mmol/l bzw. 0,16 Volumenprozent) beobachtet. Bei keinem Patienten wurde die Therapie aufgrund einer Anämie abgebrochen. Dieser Effekt wird auch bei anderen Arzneimitteln beobachtet, die auf das RAAS wirken, zum Beispiel bei ACEIs und ARBs.

Serumkalium: Unter Aliskiren wurden Anstiege des Serumkaliums beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die auf das RAAS wirken, oder von NSAIDs verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kinder und Jugendliche: Basierend auf einer begrenzten Menge an vorhandenen Sicherheitsdaten aus einer pharmakokinetischen Studie mit Aliskiren bei 39 hypertensiven Kindern zwischen 6-17 Jahren, ist zu erwarten, dass die Frequenz, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich wie bei hypertensiven Erwachsenen sind. Wie bei anderen RAAS-Hemmern sind Kopfschmerzen eine häufige Nebenwirkung bei Kindern, die mit Aliskiren behandelt wurden.

Amlodipin

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstzustände), Depression
Selten	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schläfrigkeit, Kopfschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung)
Gelegentlich	Tremor, Geschmacksstörung, Synkope, Hypästhesie, Parästhesie
Sehr selten	Hypertonie, periphere Neuropathie
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Sehstörungen (einschließlich Doppelsehen)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	
Häufig	Palpitationen
Sehr selten	Myokardinfarkt, Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Flush
Sehr selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Atemnot, Rhinitis
Sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Diarrhö und Obstipation), trockener Mund
Sehr selten	Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	Hepatitis, Ikterus, Anstieg der Leberenzyme (meist konsistent mit einer Cholestase)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Alopezie, Purpura, Entfärbung der Haut, verstärktes Schwitzen, Juckreiz, Hautausschlag, Exanthem
Sehr selten	Angioödem, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Photosensibilisierung
Skellett-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Knöchelschwellung
Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Miktionsstörungen, nächtlicher Harndrang, häufigeres Wasserlassen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Impotenz, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Ödeme, Müdigkeit
Gelegentlich	Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein
Untersuchungen	
Gelegentlich	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

In Ausnahmefällen wurde ein extrapyramidales Syndrom berichtet.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wurde über viele Jahre häufig verschrieben, oft in höheren Dosen, als in Rasitrio enthalten. Über die folgenden Nebenwirkungen wurde bei Patienten berichtet, die mit Thiazid-Diuretika allein, einschließlich Hydrochlorothiazid, behandelt wurden:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura
Sehr selten	Agranulozytose, Knochenmarkdepression, hämolytische Anämie, Leukopenie
Nicht bekannt	Aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hypokaliämie
Häufig	Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie
Selten	Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Verschlechterung des diabetischen metabolischen Status
Sehr selten	Hypochlorämische Alkalose
Psychiatrische Erkrankungen	
Selten	Depression, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Selten	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien
Augenerkrankungen	
Selten	Sehstörungen
Nicht bekannt	Akutes Engwinkelglaukom
Herzerkrankungen	
Selten	Kardiale Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr selten	Atemnot (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Verminderter Appetit, leichte Übelkeit und Erbrechen
Selten	Abdominale Beschwerden, Verstopfung, Diarrhö
Sehr selten	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten	Intrahepatische Cholestase, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Urtikaria und andere Formen von Ausschlag
Selten	Photosensibilisierungsreaktion
Sehr selten	Kutane Lupus-erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, nekrotisierende Vaskulitis und toxisch-epidermale Nekrolyse
Nicht bekannt	Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt	Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Nierenfunktionsstörungen, akute Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Impotenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Nicht bekannt	Asthenie, Fieber
Untersuchungen	
Sehr häufig	Anstieg von Cholesterin und Triglyzeriden
Selten	Glukosurie

4.9 Überdosierung

Symptome

Das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung von Rasitrio wäre ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt der Kombination von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid.

Für Aliskiren wäre das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren.

Bei Amlodipin deuten die vorhandenen Daten darauf hin, dass eine starke Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Eine ausgeprägte und möglicherweise persistierende systemische Hypotonie bis hin zum Schock mit tödlichem Ausgang wurde bei Amlodipin beschrieben.

Eine Überdosierung mit Hydrochlorothiazid geht mit einer Elektrolytverarmung (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratation als Folge einer übermäßigen Diurese einher. Die häufigsten Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Eine Hypokaliämie kann Muskelkrämpfe verursachen und/oder Herzrhythmusstörungen in Verbindung mit dem gleichzeitigen Gebrauch von Digitalis-Glykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika verstärken.

Behandlung

Sollte eine symptomatische Hypotonie mit Rasitrio auftreten, ist eine supportive Behandlung einzuleiten.

Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Amlodipin-Überdosierung erfordert eine aktive kardiovaskuläre Unterstützung einschließlich häufiger Monitorings der kardialen und respiratorischen Funktionen, Hochlage der Extremitäten sowie Beobachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung.

Ein Vasokonstriktor kann zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks hilfreich sein, vorausgesetzt, dass keine Kontraindikation für seine Anwendung besteht. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Umkehr der Effekte der Kalziumkanal-Blockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in manchen Fällen hilfreich sein. Es wurde gezeigt, dass bei gesunden Freiwilligen die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert.

Da Amlodipin stark an Proteine gebunden ist, ist eine Hämodialyse wahrscheinlich nicht von Nutzen.

In einer Studie an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD = End Stage Renal Disease) war die Clearance von Aliskiren gering (<2% der oralen Clearance). Daher ist die Dialyse nicht zur Behandlung einer Aliskiren-Überdosierung geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Stoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, Renin-Inhibitoren; ATC-Code: C09XA54

Rasitrio vereinigt drei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zu kontrollieren: Aliskiren gehört zur Klasse der direkten Renin-Inhibitoren, Amlodipin zur Klasse der Kalziumkanalblocker und Hydrochlorothiazid zur Klasse der Thiazid-Diuretika. In Kombination führen die konsolidierten Wirkungen der Hemmung

des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, der Kalziumkanal-vermittelten Vasodilatation und der Natriumchlorid-Ausscheidung zu einer Blutdrucksenkung in größerem Ausmaß als die entsprechenden Zweierkombinationen.

Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid-Kombination

Bei hypertensiven Patienten führte die einmal tägliche Gabe von Rasitrio zu klinisch bedeutsamen Senkungen sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks, die über das gesamte 24-Stunden-Intervall aufrechterhalten wurden. Die größere Blutdrucksenkung bei Rasitrio im Vergleich zu jeder Zweierkombination wurde in jeder Stunde innerhalb der 24-stündigen ambulanten Blutdrucküberwachung einschließlich der frühen Morgenstunden beobachtet.

Rasitrio wurde in einer doppelblinden, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie an 1.181 Patienten, von denen beim Ausgangswert 773 als mittelschwer hypertensiv (msSBP 160-180 mmHg) und 408 als schwer hypertensiv (msSBP >180mmHg) klassifiziert wurden, untersucht. Eine große Zahl der Patienten war übergewichtig (49%) und 14% der Gesamtpopulation hatten Diabetes. Während der ersten 4 Wochen der doppelblinden Behandlung erhielten die Patienten die Dreifach-Kombination Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid (HCTZ) zu 150/5/12,5 mg (N=308) oder eine der Zweierkombinationen Aliskiren/HCTZ zu 150/12,5 mg (N=295), Aliskiren/Amlodipin zu 150/5 mg (N=282) und Amlodipin/HCTZ zu 5/12,5 mg (N=295). Nach 4 Wochen wurden die Patienten für eine weitere 4-wöchige doppelblinde Behandlung auf 300/10/25 mg Aliskiren/Amlodipin/HCTZ, 300/25 mg Aliskiren/HCTZ, 300/10 mg Aliskiren/Amlodipin und 10/25 mg Amlodipin/HCTZ auftitriert.

In dieser Studie erzielte Rasitrio in der Dosierung 300/10/25 mg statistisch signifikante Blutdrucksenkungen von 37,9/20,6 mmHg (systolisch/diastolisch) vom Ausgangswert im Vergleich zu 31,4/18,0 mmHg mit der Kombination Aliskiren/Amlodipin (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg mit Aliskiren/Hydrochlorothiazid (300/25 mg) und 30,8/17,0 mmHg mit Amlodipin/Hydrochlorothiazid (10/25 mg) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie. Bei Patienten mit schwerer Hypertonie (SBP \geq 180 mmHg) betrug die Blutdrucksenkung vom Ausgangswert für Rasitrio 49,5/22,5 mmHg im Vergleich zu 38,1/17,6 mmHg mit der Zweierkombination Aliskiren/Amlodipin (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg mit Aliskiren/Hydrochlorothiazid (300/25 mg) und 39,9/17,8 mmHg mit Amlodipin/Hydrochlorothiazid (10/25 mg). In einer Untergruppe von 588 Patienten, in der Patienten >65 Jahren wenig und Patienten >75 Jahren fast gar nicht repräsentiert waren, erzielte die Kombination von Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid (300/10/25 mg) eine mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von 39,7/21,1 mmHg vom Ausgangswert im Vergleich zu 31,8/18,74 mmHg für Aliskiren/Amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg für Aliskiren/Hydrochlorothiazid (300/25 mg) und 29,2/16,4 mmHg für Amlodipin/Hydrochlorothiazid (10/25 mg) (Die Untergruppe besteht aus Patienten ohne Ausreißerergebnisse, definiert als Differenz von \geq 10 mmHg bei Ausgangswert oder Endpunkt für die systolischen Blutdruckwerte [SBP]). Die früheste Wirkung von Rasitrio wurde eine Woche nach Beginn der Behandlung beobachtet. Die blutdrucksenkende Wirkung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie war von Alter, Geschlecht, Rasse, Body-Mass-Index und mit Übergewicht assoziierten Erkrankungen (metabolisches Syndrom und Diabetes) unabhängig.

Rasitrio war mit einer signifikanten Reduktion der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) vom Ausgangswert verbunden (-34%), während die Zweierkombination von Amlodipin mit Hydrochlorothiazid die PRA erhöhte (+170%). Die klinischen Konsequenzen der unterschiedlichen Wirkungen auf die PRA sind zurzeit nicht bekannt.

In einer offenen 28- bis 54-wöchigen Sicherheitsstudie wurde die Wirksamkeit als sekundärer Endpunkt geprüft. Rasitrio in einer Dosis von 300/10/25 mg bewirkte durchschnittliche Blutdrucksenkungen von 37,3/21,8 mmHg (systolisch/diastolisch) über eine Behandlung von 28 bis 54 Wochen. Die Wirksamkeit von Rasitrio wurde über die Behandlungsdauer von einem Jahr ohne Wirksamkeitsverlust aufrechterhalten.

In einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten 36-wöchigen Studie an älteren Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg) nicht ausreichend kontrolliert war, wurde eine klinisch bedeutsame weitere Blutdrucksenkung am Endpunkt in Woche 36 bei Patienten, die Rasisrio in einer Dosierung von 300/10/25 mg erhielten, beobachtet (von Senkungen im msSBP/msDBP von 15,0/8,6 mmHg in Woche 22 bis zu Senkungen von 30,8/14,1 mmHg beim Endpunkt in Woche 36).

Rasisrio wurde an mehr als 1.155 Patienten in abgeschlossenen klinischen Prüfungen angewendet, darunter 182 Patienten über ein Jahr oder mehr. Die Behandlung mit Rasisrio in Dosen bis zu 300 mg/10 mg/25 mg wurde gut vertragen mit einer Gesamthäufigkeit der unerwünschten Ereignisse, die mit Ausnahme eines symptomatischen Blutdruckabfalls mit den entsprechenden Zweierkombinationen vergleichbar war. Die Häufigkeit aller unerwünschten Wirkungen, die mit einem Blutdruckabfall verbunden sein könnten, betrug in einer kontrollierten Kurzzeitstudie 4,9% bei Rasisrio gegenüber bis zu 3,7% bei den Zweierkombinationen. Bei Patienten \geq 65 Jahre lag die Häufigkeit bei 10,2% unter Rasisrio gegenüber bis zu 5,4% bei den Zweierkombinationen.

Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse zeigte keinen Zusammenhang mit Geschlecht, Alter (mit Ausnahme des symptomatischen Blutdruckabfalls), Body-Mass-Index, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit. Unerwünschte Ereignisse waren allgemein gering und von vorübergehender Natur. Es gibt nur sehr begrenzte Daten für Patienten im Alter $>$ 75 Jahre oder Patienten mit größeren kardiovaskulären Begleiterkrankungen. Bei 3,6% der Patienten, die mit Rasisrio behandelt wurden, wurde die Behandlung wegen einer klinischen Nebenwirkung abgebrochen, gegenüber 2,4% unter Aliskiren/Amlodipin, 0,7% unter Aliskiren/Hydrochlorothiazid und 0,7% unter Amlodipin/Hydrochlorothiazid.

Aliskiren

Aliskiren ist ein oral wirksamer, nicht peptidischer, potenter und selektiver direkter Inhibitor des humanen Renins.

Durch Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren das RAAS am Aktivierungspunkt. Dadurch wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I blockiert und die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel gesenkt. Während andere RAAS-Hemmer (ACEI und Angiotensin-II-Rezeptorblocker [ARB]) einen kompensatorischen Anstieg der Plasmareninaktivität (PRA) verursachen, nimmt die PRA bei Bluthochdruckpatienten durch die Behandlung mit Aliskiren um etwa 50 bis 80% ab. Bei der Kombination von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva wurden ähnliche Reduktionen gefunden. Die klinischen Implikationen der unterschiedlichen Wirkung auf die PRA sind derzeit nicht bekannt.

Hypertonie

Bei Bluthochdruckpatienten senkte Aliskiren bei einmal täglicher Gabe in Dosierungen von 150 mg und 300 mg den systolischen und diastolischen Blutdruck. Diese Wirkung hielt über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden an (die Wirkung bleibt am frühen Morgen erhalten). Bei einer Dosierung von 300 mg betrug das durchschnittliche „Peak-Trough“-Verhältnis für das diastolische Ansprechen bis zu 98%. 85 bis 90% des maximalen blutdrucksenkenden Effekts wurden nach 2 Wochen beobachtet. Die Blutdrucksenkung wurde während der Langzeitbehandlung aufrechterhalten und war unabhängig von Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit. Aliskiren wurde an 1.864 Patienten ab 65 Jahren und an 426 Patienten ab 75 Jahren untersucht.

In Monotherapiestudien mit Aliskiren zeigte sich, dass der blutdrucksenkende Effekt mit dem anderer Klassen von Antihypertensiva einschließlich ACEI und ARB vergleichbar war. Im Vergleich mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid - HCTZ) senkte 300 mg Aliskiren nach einer 12-wöchigen Behandlung den systolischen/diastolischen Blutdruck um 17,0/12,3 mmHg gegenüber 14,4/10,5 mmHg unter 25 mg HCTZ.

Es liegen Studien zur Kombinationstherapie vor, bei denen Aliskiren zusätzlich mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid, dem Kalziumkanal-Blocker Amlodipin und dem Beta-Blocker Atenolol gegeben wurde. Diese Kombinationen wurden gut vertragen. Aliskiren bewirkte einen additiven blutdrucksenkenden Effekt, wenn es zusammen mit Hydrochlorothiazid gegeben wurde.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Aliskiren-basierten Therapie wurde mit einer Ramipril-basierten Therapie in einer 9-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie an 901 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit essenzieller systolischer Hypertonie verglichen. Über 36 Wochen wurden 150 mg oder 300 mg Aliskiren pro Tag bzw. 5 mg oder 10 mg Ramipril pro Tag verabreicht mit einer optionalen add-on-Therapie mit Hydrochlorothiazid (12,5 mg oder 25 mg) in Woche 12, und Amlodipin (5 mg oder 10 mg) in Woche 22. Über einen Zeitraum von 12 Wochen senkte die Aliskiren-Monotherapie den systolischen/diastolischen Blutdruck um 14,0/5,1 mmHg, verglichen mit 11,6/3,6 mmHg für Ramipril. Dies bestätigt, dass Aliskiren bei den gewählten Dosierungen Ramipril nicht unterlegen ist. Die Unterschiede beim systolischen und diastolischen Blutdruck waren statistisch signifikant. Die Verträglichkeit war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, jedoch wurde Husten unter der Ramipril-Behandlung häufiger berichtet als unter der Aliskiren-Behandlung (14,2% vs. 4,4%), während Diarrhö häufiger unter Aliskiren- als unter Ramipril-Behandlung berichtet wurde (6,6% vs. 5,0%).

In einer 8-wöchigen Studie an 754 hypertensiven geriatrischen Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter und geriatrischen Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter (30% ≥ 80 Jahre) ergab die Behandlung mit Aliskiren in Dosierungen von 75 mg, 150 mg und 300 mg eine statistisch signifikant überlegene Blutdrucksenkung (sowohl systolisch als auch diastolisch) im Vergleich zu Placebo. Mit 300 mg Aliskiren wurden im Vergleich zu 150 mg Aliskiren keine zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen beobachtet. Alle drei Dosierungen wurden sowohl von den älteren als auch den sehr alten Patienten gut vertragen.

Bei den Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, gab es keine Hinweise auf eine „First-Dose“-Hypotonie oder einen Einfluss auf die Pulsfrequenz. Übermäßige Blutdrucksenkung trat gelegentlich (0,1%) bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie auf, die mit Aliskiren allein behandelt wurden. Hypotonie wurde auch gelegentlich ($<1\%$) während einer Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva beobachtet. Nach Absetzen der Behandlung kehrte der Blutdruck in einem Zeitraum von einigen Wochen schrittweise zum Ausgangswert zurück. Es gab keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt für Blutdruck oder PRA.

In einer 36-Wochen-Studie, in die 820 Patienten mit ischämischer linksventrikulären Funktionsstörungen eingeschlossen waren, wurden mit Aliskiren im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Basistherapie keine Änderungen des ventrikulären Remodellings, das durch das linksventrikuläre endsystolische Volumen bestimmt wurde, festgestellt.

Die kombinierte Rate von kardiovaskulären Todesfällen, Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz, erneutem Herzinfarkt, Schlaganfall und Reanimation nach plötzlichem Tod waren in der Aliskiren- und Placebogruppe vergleichbar. Jedoch gab es bei den Patienten, die Aliskiren erhielten, eine signifikant höhere Rate von Hyperkaliämien, Hypotonie und Nierenfunktionsstörungen im Vergleich zur Placebogruppe.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 8.606 Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (nachgewiesen durch Proteinurie und/oder GFR < 60 ml/min/1,73 m²) mit kardiovaskulärer oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung wurde Aliskiren hinsichtlich seines kardiovaskulären und/oder renalen Nutzens untersucht. Bei den meisten Patienten war der arterielle Blutdruck bei Studienbeginn gut kontrolliert. Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulären und renalen Komplikationen.

In dieser Studie wurde die Gabe von Aliskiren 300 mg verglichen mit der Gabe von Placebo zusätzlich zur Standardtherapie, die entweder einen Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder einen Angiotensin-Rezeptor-Blocker beinhaltete. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da

es unwahrscheinlich war, dass die Studienpatienten von der Behandlung mit Aliskiren profitieren. Die Studienergebnisse zeigten für den primären Endpunkt eine Hazard-Ratio von 1,11 zugunsten des Placebos (95% Konfidenzintervall: 1,00, 1,23, zweiseitiges $p=0,05$). Zusätzlich wurde im Vergleich zu Placebo unter Aliskiren eine erhöhte Inzidenz von unerwünschten Ereignissen beobachtet (37,9% versus 30,2%). Insbesondere gab es eine erhöhte Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen (14,0% versus 12,1%), Hyperkaliämien (38,9% versus 28,8%), Hypotonie-bedingten Ereignissen (19,7% versus 16,2%) und adjudizierten Schlaganfall-Endpunkten (3,4% versus 2,6%). Die erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen war größer bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Eine Wirkung von Aliskiren auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist derzeit nicht bekannt.

Derzeit sind keine Langzeitdaten zur Wirksamkeit von Aliskiren bei Patienten mit Herzinsuffizienz vorhanden (siehe Abschnitt 4.4).

Elektrokardiographie

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv kontrollierten Studie mit Standard- und Holter-EKG wurden keine Effekte auf das QT-Intervall beobachtet.

Amlodipin

Die Amlodipin-Komponente von Rasitrio hemmt den transmembranösen Einstrom von Kalziumionen in Herzmuskelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkt relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einer Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands und damit des Blutdrucks führt. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet.

Die Kontraktilität des Herzmuskels und der glatten Gefäßmuskulatur ist abhängig vom Einstrom extrazellulärer Kalziumionen in diese Zellen, der über spezifische Ionenkanäle erfolgt.

Nach Gabe therapeutischer Dosen an Patienten mit Hypertonie verursacht Amlodipin eine Vasodilatation, die zu einer Reduktion des Blutdrucks im Liegen und im Stehen führt. Diese Senkung des Blutdrucks führt bei chronischer Anwendung weder zu einer signifikanten Veränderung der Herzfrequenz noch der Plasma-Katecholamin-Spiegel.

Sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten korrelieren die Plasmakonzentrationen mit der Wirkung.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne die Filtrationsfraktion zu verändern oder Proteinurie auszulösen.

Wie bei anderen Kalziumkanalblockern haben hämodynamische Messungen der Herzfunktion in Ruhe und während Belastung (oder Training) bei Amlodipin-behandelten Patienten mit normaler ventikulärer Funktion im Allgemeinen einen geringfügigen Anstieg des Herzindex ohne signifikante Beeinflussung von dP/dt oder des linksventrikulären enddiastolischen Drucks oder Volumens gezeigt. In hämodynamischen Studien zeigte Amlodipin im therapeutischen Dosisbereich keine negativ inotropen Effekte bei gesunden Tieren und Menschen, auch wenn bei Menschen gleichzeitig ein Beta-Blocker gegeben wurde.

Amlodipin verändert bei gesunden Tieren oder Menschen weder die Sinusknotenfunktion noch die atrioventrikuläre Überleitung. In klinischen Studien, in denen Amlodipin zusammen mit Beta-Blockern bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina pectoris gegeben wurde, wurden keine nachteiligen Wirkungen auf elektrokardiographische Parameter beobachtet.

Amlodipin hat vorteilhafte klinische Wirkungen bei Patienten mit chronischer stabiler Angina, vasospastischer Angina und angiographisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit gezeigt.

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Kalziumkanal-Blocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Anwendung bei Patienten mit Hypertonie

Es wurde eine „Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)“ genannte randomisierte, doppelblinde Morbiditäts-Mortalitäts-Studie zum Vergleich neuerer Therapieregime durchgeführt: Amlodipin 2,5-10 mg/Tag (Kalziumkanalblocker) oder Lisinopril 10-40 mg/Tag (ACE-Inhibitor) als First-Line-Therapien im Vergleich zum Regime mit dem Thiazid-Diuretikum Chlorthalidon 12,5-25 mg/Tag bei leichter bis mittlerer Hypertonie.

Insgesamt 33.357 hypertensive Patienten im Alter von 55 Jahren oder älter wurden randomisiert und wurden über durchschnittlich 4,9 Jahre nachverfolgt. Die Patienten hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese (>6 Monate vor Einschluss in die Studie) oder Dokumentation anderer atherosklerotischer Herzerkrankungen (insgesamt 51,5%), Typ-2-Diabetes (36,1%), HDL-Cholesterin <35 mg/dl oder <0,906 mmol/l (11,6%), mittels Elektrokardiogramm oder Elektrokardiographie diagnostizierte Linksherzhypertrophie (20,9%) oder waren aktive Zigarettenraucher (21,9%).

Primärer Endpunkt waren tödlich verlaufende koronare Herzkrankheit oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt als gemeinsamer Endpunkt. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim primären Endpunkt zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie: Risk Ratio (RR) 0,98, 95% KI (0,90-1,07) p=0,65. Bei den sekundären Endpunkten war die Inzidenz der Herzinsuffizienz (Bestandteil des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe signifikant höher als in der Chlorthalidon-Gruppe (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% KI [1,25-1,52] p<0,001). Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie RR 0,96, 95% KI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den Na⁺Cl⁻-Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkungsweise der Thiazide beruht auf einer Hemmung des Na⁺Cl⁻-Symports durch eine kompetitive Besetzung der Cl⁻-Bindungsstelle, wodurch die Elektrolytresorptionsmechanismen beeinflusst werden. Dadurch kommt es direkt zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in annähernd äquivalenten Mengen. Indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens mit anschließender Zunahme von Plasminogenaktivität und Aldosteronsekretion sowie einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Kaliumkonzentration im Serum.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rasitrio eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in essenzieller Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid-Kombination

Nach oraler Gabe einer Tablette der fixen Kombination von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid wurden Spitzenkonzentrationen von Aliskiren innerhalb von 1-2 Stunden, von Amlodipin innerhalb von 8 Stunden und von Hydrochlorothiazid innerhalb von 2-3 Stunden erreicht. Resorptionsrate und -ausmaß von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid nach Gabe einer

Fixkombinationstablette sind vergleichbar mit der Gabe der individuellen Darreichungsformen.

Die Ergebnisse einer Studie zum Nahrungsmiteleinfluss zeigten bei der Tablette mit der 300/10/25 mg-Fixkombination nach standardisierter fettreicher Mahlzeit, dass die Nahrung Resorptionsrate und –ausmaß in der Fixkombination in gleichem Maße verringert wie bei der Aliskiren-Monotherapie. Die Nahrung hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amlodipin oder Hydrochlorothiazid in der Fixkombinationstablette.

Aliskiren

Resorption

Nach oraler Resorption von Aliskiren werden die Spitzenkonzentrationen im Plasma nach 1-3 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Aliskiren beträgt etwa 2-3%. Sehr fettreiche Nahrung verringert die C_{\max} um 85% und die AUC um 70%. Im Steady-State verringert fettarme Nahrung bei hypertensiven Patienten die C_{\max} um 76% und die $AUC_{0-\tau}$ um 67%. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei einmal täglicher Verabreichung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erreicht und sind etwa doppelt so hoch wie die Werte nach der Initialdosis.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady State etwa 135 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Aliskiren weitgehend im extravaskulären Raum verteilt. Die Bindung von Aliskiren an Plasmaproteine ist mittelstark (47-51%) und konzentrationsunabhängig.

Biotransformation und Elimination

Die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa 40 Stunden (Bereich von 34-41 Stunden). Der größte Teil von Aliskiren wird unverändert in den Fäzes ausgeschieden (78%). Etwa 1,4% der oralen Gesamtdosis werden metabolisiert. Das für den Metabolismus verantwortliche Enzym ist CYP3A4. Etwa 0,6% der Dosis werden nach oraler Verabreichung im Urin gefunden. Die durchschnittliche Plasma-Clearance nach intravenöser Verabreichung beträgt etwa 9 l/h.

Linearität

Die Aliskiren-Exposition steigt mit zunehmender Dosis überproportional an. Nach Einmalgabe gilt im Dosisbereich von 75 bis 600 mg, dass eine Verdopplung der Dosis einen ca. 2,3- bzw. 2,6-fachen Anstieg der AUC und C_{\max} bewirkt. Im „Steady State“ kann die Nichtlinearität noch ausgeprägter sein. Mechanismen, die für die Abweichung von der Linearität verantwortlich sind, wurden nicht identifiziert. Ein möglicher Mechanismus ist die Sättigung von Transportern am Ort der Resorption oder der hepato biliären Ausscheidung.

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Studie von Aliskiren in 39 pädiatrischen hypertensiven Patienten (zwischen 6-17 Jahren), bei der Aliskiren als tägliche Dosis von 2 mg/kg oder 6 mg/kg als Granulat (3,125 mg/Tablette) gegeben wurde, waren die pharmakokinetischen Parameter ähnlich zu denen von Erwachsenen. Die vorhandenen Daten wiesen nicht darauf hin, dass Alter, Körpergewicht oder Geschlecht einen signifikanten Effekt auf die systemische Exposition von Aliskiren haben (siehe Abschnitt 4.2).

Amlodipin

Resorption

Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 6-12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde mit 64% bis 80% berechnet. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasma-Eiweiße gebunden sind.

Biotransformation und Elimination

Amlodipin wird in der Leber in hohem Maße (ca. 90%) zu inaktiven Metaboliten abgebaut, wobei 10% des ursprünglichen Amlodipin als unveränderte Substanz und 60% als Amlodipin-Metaboliten über den Urin ausgeschieden werden.

Die Elimination von Amlodipin erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 bis 50 Stunden. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Gabe über 7-8 Tage erreicht.

Linearität

Amlodipin zeigt innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs von 5 mg bis 10 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Hydrochlorothiazid

Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert (t_{\max} circa 2 Stunden).

Die gleichzeitige Einnahme von Nahrung hat, wenn überhaupt, wenig klinische Bedeutung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 70% nach oraler Gabe.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4-8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid wird an Serumproteine gebunden (40-70%), hauptsächlich an Serumalbumin. Im Verhältnis von ungefähr 3 zum Wert des Plasmaspiegels akkumuliert Hydrochlorothiazid auch in Erythrozyten.

Biotransformation und Elimination

Hydrochlorothiazid wird überwiegend als unveränderte Substanz ausgeschieden. Hydrochlorothiazid wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 6 bis 15 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ausgeschieden. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ist bei wiederholter Dosierung unverändert und die Akkumulation ist bei einmal täglicher Gabe minimal. Mehr als 95% der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.

Linearität

Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional.

Besondere Patientengruppen

Rasitrio ist eine wirksame, einmal tägliche Behandlung bei erwachsenen Patienten, unabhängig von Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Rasitrio kontraindiziert bei Patienten mit Anurie oder schweren Nierenfunktionsstörungen (GFR <30 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ermittelt. Nach einer Einzeldosis und im Steady State waren die relative AUC und C_{\max} für Aliskiren bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion zwischen 0,8- und 2-mal höher als bei gesunden Freiwilligen. Diese beobachteten Veränderungen korrelierten jedoch nicht mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich (Siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Aliskiren wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] <30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von

Aliskiren mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde auch an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Die Gabe einer Einzeldosis von 300 mg Aliskiren führte im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden zu sehr geringen Änderungen in der Pharmakokinetik von Aliskiren (Änderung der C_{max} weniger als 1,2-fach; Anstieg der AUC um bis zu 1,6-fach). Der Zeitpunkt der Hämodialyse änderte die Pharmakokinetik von Aliskiren bei den Patienten mit ESRD nicht signifikant. Daher ist bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD, bei denen eine Anwendung von Aliskiren als notwendig erachtet wird, keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch wird die Anwendung von Aliskiren bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst.

Wie für eine Substanz, die fast ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, zu erwarten, hat die Nierenfunktion einen wesentlichen Einfluss auf die Kinetik von Hydrochlorothiazid. Bei Niereninsuffizienz sind die mittleren Plasmaspiegel und die AUC von Hydrochlorothiazid erhöht und die Exkretionsrate in den Harn ist verringert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 3-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 8-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet.

Eingeschränkte Leberfunktion

Rasitrio ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren war bei Patienten mit leichten bis schweren Lebererkrankungen nicht signifikant beeinflusst. Daher ist bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich.

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60% erhöhten AUC. Daher ist bei Patienten mit Lebererkrankungen Vorsicht geboten.

Geriatrische Patienten

Es gibt keine Daten zur systemischen Verfügbarkeit bei geriatrischen Patienten nach Gabe von Rasitrio. Die AUC von Aliskiren ist nach alleiniger Gabe bei geriatrischen Menschen (>65 Jahre) um 50% höher als bei jungen Menschen. Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenkonzentration von Amlodipin ist bei älteren und jungen Patienten vergleichbar. Die Clearance von Amlodipin tendiert bei geriatrischen Patienten zur Verringerung mit entsprechender Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit. Daher wird besondere Vorsicht empfohlen, wenn Rasitrio Patienten im Alter von 65 Jahren und älter gegeben wird, und äußerste Vorsicht bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1).

Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen reduziert ist. Es gibt keine spezifischen Daten bezüglich der Wirkung von Hydrochlorothiazid bei älteren Patienten.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)

Die Pharmakokinetik von Rasitrio wurde nicht untersucht. Es wurde eine Studie zur Populationspharmakokinetik durchgeführt bei 74 hypertensiven Kindern im Alter von 1 bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren), die ein- oder zweimal täglich Amlodipin in Dosen zwischen 1,25 und 20 mg erhielten. Bei den Kindern

von 6 bis 12 Jahren und den Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren betrug die typische orale Clearance (CL/F) 22,5 bzw. 27,4 l/h bei den männlichen Patienten und 16,4 bzw. 21,3 l/h bei den weiblichen Patientinnen. Bezüglich der Exposition wurde eine breite Variabilität zwischen den Individuen beobachtet. Die berichteten Daten zu Kindern unter 6 Jahren sind begrenzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aliskiren/Hydrochlorothiazid und Aliskiren/Amlodipin

Mit Rasitrio selbst wurden keine nicht-klinischen Studien zur Toxikologie durchgeführt, da solche Studien mit den Einzelsubstanzen durchgeführt worden waren.

Die Toxizitätsprofile der Kombinationen Aliskiren/Hydrochlorothiazid und Aliskiren/Amlodipin wurden in präklinischen Studien gut charakterisiert. Beide Kombinationen wurden von Ratten allgemein gut vertragen. Die Ergebnisse von 2- und 13-wöchigen oralen Toxizitätsstudien stimmten mit denen für die Einzelsubstanzen überein.

Aliskiren

Das karzinogene Potenzial wurde in einer 2-jährigen Studie an Ratten und einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen untersucht. Es wurde kein karzinogenes Potenzial festgestellt. Ein Dickdarm-Adenom und ein Adenokarzinom im Blinddarm, aufgetreten bei Ratten unter einer Dosis von 1.500 mg/kg/Tag, waren statistisch nicht signifikant. Obwohl Aliskiren bekanntermaßen ein Irritationspotenzial aufweist, wurde die Sicherheitsgrenze, die für den Menschen im Lauf einer Studie an gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 300 mg ermittelt wurde als ausreichend bewertet und zwar im Vergleich zu einer 9- bis 11-fach höheren Konzentration im Stuhl oder der 6-fach höheren Schleimhautkonzentration, die bei einer Dosis von 250 mg/kg/Tag in der Kanzerogenitätsstudie an Ratten ermittelt wurde.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zur Mutagenität von Aliskiren zeigten keinerlei mutagenes Potenzial. Die Untersuchungen beinhalteten *In-vitro*-Tests mit Zellen von Bakterien und Säugetieren und *In-vivo*-Beurteilungen an Ratten.

In Studien zur Reproduktionstoxizität von Aliskiren traten unter einer Dosierung bis zu 600 mg/kg/Tag bei Ratten oder 100 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Hinweise auf eine embryofetale Toxizität oder Teratogenität auf. Die Fertilität sowie die prä- und postnatale Entwicklung wurden bei Ratten unter einer Dosierung bis zu 250 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt. Die Dosierung bei Ratten und Kaninchen führte zu systemischen Belastungen, die 1- bis 4- bzw. 5-mal höher waren als die maximale empfohlene Dosis für den Menschen (300 mg).

Sicherheitspharmakologische Studien zeigten keine Nebenwirkungen auf zentralnervöse, respiratorische oder kardiale Funktionen. Befunde in den Tierstudien zur Toxikologie bei wiederholter Anwendung standen in Übereinstimmung mit dem bekannten lokalen Irritationspotenzial oder den erwarteten pharmakologischen Effekten von Aliskiren.

Amlodipin

Die klinischen und nicht-klinischen Sicherheitsdaten für Amlodipin sind gut bekannt.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin

behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Hydrochlorothiazid

Präklinische Untersuchungen, die die Verabreichung von Hydrochlorothiazid beim Menschen stützen, umfassten *In-vitro*-Tests zur Genotoxizität sowie Studien zur Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential bei Nagern. Zu Hydrochlorothiazid sind umfassende klinische Daten verfügbar, die in den jeweiligen Abschnitten wiedergegeben werden.

Hydrochlorothiazid hatte keine ungünstigen Effekte auf die Fertilität bei Mäusen und Ratten beider Geschlechter in Studien, in denen diese Spezies vor der Paarung und während der Gestation über ihr Futter mit Dosen bis zu 100 bzw. 4 mg/kg/Tag exponiert wurden. Diese Dosen von Hydrochlorothiazid bei Mäusen und Ratten entsprechen der 19- bzw. 1,5-fachen maximal empfohlenen Dosis beim Menschen auf mg/m²-Basis (Die Berechnungen basieren auf einer oralen Dosis von 25 mg/Tag und einem 60-kg-Patienten).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:
2 Jahre

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Blisterpackungen:
2 Jahre

PA/Alu/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:
18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:
Die Packungen enthalten 14, 28, 56 oder 98 Tabletten.

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Blisterpackungen:
Die Packungen enthalten 30 oder 90 Tabletten.

Die Packungen mit 56x1 Tablette sind perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Die Packungen mit perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen zu 98x1 (2 Packungen zu 49x1) Tablette sind Bündelpackungen.

PA/Alu/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:

Die Packungen enthalten 14, 28 oder 56 Tabletten.

Die Packungen mit 98 (2x49) Tabletten sind Bündelpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/001-012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 22. November 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat), 5 mg Amlodipin (als Besilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellrosa, ovale, konvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und der Prägung „LIL“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rasitrio ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie als Ersatztherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit der gleichzeitigen Gabe von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, verabreicht in der gleichen Dosierung wie in der Kombinationstablette, ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Rasitrio beträgt täglich eine Tablette.

Patienten, die gleichzeitig Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid als separate Tabletten zur gleichen Tageszeit erhalten, können auf eine Tablette Rasitrio in der fixen Kombination in der gleichen Dosierung der Wirkstoffe umgestellt werden.

Die Fixkombination sollte nur gegeben werden, wenn sich ein dauerhaftes Ansprechen auf die gleichzeitig gegebenen Monopräparate nach Dosistitration gezeigt hat. Die Dosis sollte je nach Ansprechen des Patienten angepasst und individualisiert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Es gibt Hinweise für ein erhöhtes Risiko unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit Hypotonie bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter unter Therapie mit Rasitrio. Daher ist besondere Vorsicht angezeigt, wenn Rasitrio bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter angewendet wird.

Die empfohlene Anfangsdosierung von Aliskiren bei dieser Patientengruppe beträgt 150 mg. Bei der Mehrzahl der älteren Patienten werden keine klinisch bedeutsamen zusätzlichen Blutdrucksenkungen beobachtet, wenn die Dosierung auf 300 mg erhöht wird.

Ältere Patienten (75 Jahre und älter)

Es gibt nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter sollte auf Patienten beschränkt werden, deren Blutdruckkontrolle für die gleichzeitige Gabe der freien Kombination von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid ohne Sicherheitsbedenken, insbesondere im Hinblick auf eine Hypotonie, belegt ist. Größte Vorsicht einschließlich einer häufigeren Überprüfung des Blutdrucks wird empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 89-60 ml/min/1,73 m² bzw. 59-30 /min/1,73 m²) ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Rasitrio für die Anwendung bei Patienten mit Anurie und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Rasitrio mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) oder Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Rasitrio ist für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder Patienten mit progressiver Lebererkrankung ist Vorsicht bei der Gabe von Rasitrio angezeigt. Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosisempfehlungen für Amlodipin vor (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rasitrio bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas Wasser geschluckt werden. Rasitrio sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Rasitrio sollte nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, gegen andere Dihydropyridin-Derivate oder gegen andere Sulfonamid-Derivate.
- Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6).
- Anurie.
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriämie, Hyperkalzämie, symptomatische Hyperurikämie und therapieresistente Hypokaliämie.
- Schwere Leberinsuffizienz.
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Ciclosporin und Itraconazol, zwei hochpotenten P-Glykoprotein-(P-gp)-Inhibitoren, und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (z. B. Chinidin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern oder mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1).
- Schwere Hypotonie.

- Schock (einschließlich kardiogener Schock).
- Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (z. B. hochgradige Aortenstenose).
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Rasitrio abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei jedem antihypertensiven Arzneimittel kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die mit Rasitrio behandelt wurden, trat häufiger ein symptomatischer Blutdruckabfall auf als bei Patienten, die mit den Zweierkombinationen Aliskiren/Amlodipin, Aliskiren/Hydrochlorothiazid oder Amlodipin/Hydrochlorothiazid behandelt wurden.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid können bei Patienten auftreten, sind jedoch bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

Systemischer Lupus erythematoses

Es wurde berichtet, dass Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, einen systemischen Lupus erythematoses verschlechtern oder auslösen können.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden.

Doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bei prädisponierten Personen wurden Hypotonie, Synkopen, Schlaganfälle, Hyperkaliämien und Änderungen der Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) berichtet, insbesondere wenn Arzneimittel, die dieses System beeinflussen, kombiniert werden (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird eine doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Kombination von Aliskiren mit einem Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACEI) oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) nicht empfohlen. Falls eine kombinierte Anwendung unbedingt erforderlich wird, sollte eine engmaschige Überwachung von Blutdruck, Nierenfunktion und Elektrolytwerten erfolgen.

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Geriatrische Patienten im Alter von 65 Jahren und älter

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Rasitrio Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter gegeben wird. Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die mit Rasitrio behandelt wurden, trat häufiger ein symptomatischer Blutdruckabfall auf als bei Patienten, die mit den Zweierkombinationen Aliskiren/Amlodipin, Aliskiren/Hydrochlorothiazid oder Amlodipin/Hydrochlorothiazid behandelt wurden. Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter sind nach einer Behandlung mit Rasitrio anfälliger für Hypotonie-bedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).

Geriatrische Patienten im Alter von 75 Jahren und älter

Es gibt nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter. Größte Vorsicht einschließlich einer häufigeren Überprüfung des Blutdrucks wird empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).

Herzinsuffizienz

Kalziumkanal-Blocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Für Rasitrio liegen keine Daten zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.1).

Aliskiren sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Furosemid oder Torasemid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Risiko einer symptomatischen Hypotonie

Nach Einleitung der Behandlung mit Rasitrio könnte in den folgenden Fällen eine symptomatische Hypotonie auftreten:

- Bei Patienten mit ausgeprägtem Volumenmangel oder bei Patienten mit Salz- und Flüssigkeitsmangel (z. B. Patienten, die hohe Diuretika-Dosen erhalten) oder
 - bei gleichzeitiger Anwendung von Aliskiren mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen.
- Der Volumen- oder Salz- und Flüssigkeitsmangel ist vor der Verabreichung von Rasitrio auszugleichen, andernfalls sollte die Behandlung unter enger medizinischer Überwachung begonnen werden.

Störungen des Elektrolythaushaltes

Die Behandlung mit Rasitrio sollte nur nach Korrektur einer Hypokaliämie oder einer bestehenden Hypomagnesiämie erfolgen. Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hypokaliämie bewirken oder eine bereits vorbestehende Hypokaliämie verschlechtern. Thiazid-Diuretika sollten bei Patienten mit Zuständen, die mit erhöhtem Kaliumverlust einhergehen, zum Beispiel Nephropathien mit Salzverlust und prärenale (kardiogene) Einschränkung der Nierenfunktion, mit Vorsicht angewendet werden. Entwickelt sich eine Hypokaliämie während einer Hydrochlorothiazid-Therapie, sollte Rasitrio bis zur stabilen Korrektur des Kaliumgleichgewichts abgesetzt werden.

Während der Behandlung mit Thiazid-Diuretika kann eine Hypokaliämie auftreten. Das Hypokaliämierisiko ist höher bei Patienten mit Leberzirrhose, bei starker Diurese, unzureichender oraler Elektrolytzufuhr und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden oder adrenokortikotropem Hormon (ACTH) behandelt werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Umgekehrt wurden nach Markteinführung unter Aliskiren Anstiege des Serumkaliumspiegels beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen oder nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) noch verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.8).

Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischen Alkalose herbeiführen oder eine bestehende Hyponatriämie verschlechtern. Es wurde Hyponatriämie, begleitet von neurologischen Symptomen (Übelkeit, fortschreitende Desorientierung, Apathie), beobachtet. Eine Behandlung mit Hydrochlorothiazid sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyponatriämie begonnen werden. Falls sich eine schwere oder schnell einsetzende Hyponatriämie während der Therapie mit Rasitrio entwickelt, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung der Natriämie unterbrochen werden.

Alle Patienten, die mit Thiazid-Diuretika behandelt werden, sollten regelmäßig hinsichtlich eines Ungleichgewichts der Elektrolyte, speziell Kalium, Natrium und Magnesium, beobachtet werden.

Thiazide vermindern die Ausscheidung von Kalzium über den Urin und können zu einer intermittierenden und leichten Erhöhung des Kalziumspiegels im Serum führen, auch ohne dass

bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Rasitrio ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer bestehenden Hyperkalzämie angewendet werden. Rasitrio sollte abgesetzt werden, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Der Serumkalziumspiegel sollte während der Behandlung mit Thiaziden periodisch überwacht werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung von Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Rasitrio eine diuretikumbedingte Hyponatriämie reduzieren oder verhindern könnte. Ein Chloridmangel ist gewöhnlich schwach ausgeprägt und bedarf keiner Behandlung.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Thiazid-Diuretika können eine Azotämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auslösen. Wenn Rasitrio bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Elektrolyte einschließlich Kalium-, Kreatinin- und Harnsäurespiegel empfohlen. Es liegen keine Daten zu hypertensiven Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oder $1,70 \text{ mg/dl}$ bei Frauen und $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oder $2,00 \text{ mg/dl}$ bei Männern und/oder eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), Dialyse in der Vorgeschichte, nephrotischem Syndrom oder renovaskulärer Hypertonie vor. Rasitrio ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Wie andere Arzneimittel, die auf das RAAS einwirken, sollte auch Rasitrio bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer oder anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus, mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert. Ein nach Beendigung der Behandlung reversibles akutes Nierenversagen wurde nach Markteinführung bei Risikopatienten beobachtet, die Aliskiren erhielten. Für den Fall, dass irgendwelche Anzeichen eines Nierenversagens auftreten, sollte Aliskiren unverzüglich abgesetzt werden.

Es gibt keine Erfahrung hinsichtlich der Anwendung von Rasitrio bei Patienten, die sich kürzlich einer Nierentransplantation unterzogen haben. Daher ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Rasitrio ist bei hypertensiven Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder progressiver Lebererkrankung sollte Rasitrio mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte erhöht; Dosisempfehlungen bestehen nicht.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei allen anderen gefäßerweiternden Wirkstoffen sollte Amlodipin bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Metabolische und endokrine Wirkungen

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Harnsäure führen. Bei Diabetikern kann während einer Rasitrio-Therapie eine Dosisanpassung von Insulin oder von oralen

blutzuckersenkenden Arzneimitteln erforderlich sein. Die Anwendung von Rasitrio in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Rasitrio bei symptomatischer Hyperurikämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Hydrochlorothiazid kann aufgrund einer reduzierten Harnsäureclearance zu einem Anstieg des Serumspiegels der Harnsäure führen und eine Hyperurikämie auslösen oder verschlechtern sowie bei anfälligen Patienten Gicht auslösen.

Thiazide reduzieren die Kalziumausscheidung über den Harn und können so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumkalziums bewirken, ohne dass bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Rasitrio ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyperkalzämie eingesetzt werden. Rasitrio sollte abgesetzt werden, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Kalziumwerte im Serum sollten während einer Behandlung mit Thiaziden regelmäßig überwacht werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden, verdeckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Nierenarterienstenose

Für die Anwendung von Rasitrio bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei einer Einzelniere liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einwirken, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, einschließlich eines akuten Nierenversagens, wenn Patienten mit einer Nierenarterienstenose mit Aliskiren behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung beendet werden.

Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem

Anaphylaktische Reaktionen unter der Behandlung mit Aliskiren wurden nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, über Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), berichtet.

Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödem verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Markteinführung wurden Angioödem oder Angioödem-ähnliche Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einer Prädisposition für Überempfindlichkeit ist besondere Vorsicht erforderlich.

Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, während der Behandlung mit Aliskiren ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Daher ist bei Verschreibung von Aliskiren für Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte Vorsicht angezeigt. Diese Patienten sollten während der Behandlung, besonders zu Behandlungsbeginn, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn anaphylaktische Reaktionen oder ein Angioödem auftreten, muss Rasitrio unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Die Patienten sollten angewiesen werden, dem Arzt jedes Anzeichen, das auf allergische Reaktionen hinweist, insbesondere Atem- oder Schluckbeschwerden sowie Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen oder Zunge, zu berichten. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte

Adrenalin verabreicht werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege offenzuhalten.

Photosensibilität

Unter Thiazid-Diuretika wurde über Fälle von Photosensibilität berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung mit Rasitrio eine Lichtempfindlichkeit auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn dann die erneute Gabe eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Licht ausgesetzten Hautareale vor der Sonne oder vor künstlichen UVA-Strahlen zu schützen.

Akutes Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion, die zu einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom führte, in Verbindung gebracht. Die Symptome schließen ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen. Die primäre Maßnahme ist, Hydrochlorothiazid so rasch als möglich abzusetzen. Es kann erforderlich sein, eine umgehende medizinische oder operative Behandlung in Betracht zu ziehen, sollte der intraokulare Druck nicht kontrolliert werden können. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Informationen zu den Wechselwirkungen mit Rasitrio

Eine Analyse der Populationskinetik bei Patienten mit Hypertonie ergab keine Anzeichen für klinisch relevante Änderungen der Exposition (AUC) im Steady State und in der C_{\max} von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid im Vergleich zu den entsprechenden Behandlungen mit den Zweierkombinationen.

Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen: Die kaliumausschwemmende Wirkung von Hydrochlorothiazid wird durch die kaliumsparende Wirkung von Aliskiren abgeschwächt. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass dieser Effekt von Hydrochlorothiazid auf das Serumkalium durch andere Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen (z. B. andere kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxanzien, adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylate), verstärkt wird. Umgekehrt kann die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin-Natrium), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Arzneimittel, die durch eine Störung des Serumkaliums beeinflusst werden: Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen, wenn Rasitrio zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch Störungen des Serumkaliums beeinflusst werden (z. B. Digitalis-Glykoside, Antiarrhythmika).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer), Acetylsalicylsäure und nicht selektive NSAIDs: Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. NSAIDs können auch die diuretische und antihypertensive Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dehydrierte oder ältere Patienten) könnte die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Hydrochlorothiazid mit NSAIDs zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das üblicherweise reversibel ist, führen. Deshalb ist vor allem bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Rasitrio und NSAIDs Vorsicht geboten.

Informationen zu den Aliskiren-Wechselwirkungen

Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

- *Doppelte RAAS-Blockade*

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

- *Potente P-gp-Inhibitoren*

Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die C_{max} von Aliskiren 75 mg ungefähr um das ca. 2,5-Fache und die AUC ungefähr um das ca. 5-Fache erhöht. Die Zunahme könnte bei höheren Dosierungen von Aliskiren größer sein. Bei gesunden Probanden erhöhte Itraconazol (100 mg) die AUC und die C_{max} von Aliskiren (150 mg) um das 6,5- bzw. 5,8-Fache. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und potenten P-gp Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2)

- *Grapefruitsaft*

Die Gabe von Grapefruitsaft zusammen mit Aliskiren führte zu einer Abnahme der AUC und der C_{max} von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 150 mg führte zu einer 61%igen Abnahme der AUC von Aliskiren und die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 300 mg zu einer 38%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine durch Grapefruitsaft verursachte Hemmung der Aufnahme von Aliskiren aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch einen Polypeptid-vermittelten Transport von organischen Anionen erfolgt, zurückzuführen. Daher sollte Rasitrio wegen des Risikos eines Therapieversagens nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Vorsicht erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung

- *Wechselwirkungen mit P-gp*

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System. In einer klinischen Studie verringerte Rifampizin ein Induktor von P-gp, die Bioverfügbarkeit von Aliskiren um ungefähr 50%. Andere Induktoren von P-gp (Johanniskraut) könnten die Bioverfügbarkeit von Aliskiren verringern. Obwohl nicht für Aliskiren untersucht, ist bekannt, dass P-gp auch die Aufnahme verschiedenster Substanzen in das Gewebe kontrolliert und dass P-gp-Inhibitoren das „Gewebe-zu-Plasma-Konzentrationsverhältnis“ erhöhen können. Deshalb könnten P-gp-Inhibitoren die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Das Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen über P-gp hängt wahrscheinlich vom Ausmaß der Hemmung dieses Transporters ab.

- *Moderate P-gp-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg) bzw. Verapamil (240 mg) und Aliskiren (300 mg) führte zu einer Zunahme der AUC von Aliskiren um 76% bzw. 97%. Die Veränderung der Aliskiren-Plasmaspiegel bei Anwesenheit von Ketoconazol oder Verapamil liegt schätzungsweise in dem Bereich, der bei Verdoppelung der Aliskiren-Dosis erreicht würde. Aliskiren-Dosen von bis zu 600 mg, also das Doppelte der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis, erwiesen sich in kontrollierten klinischen Studien als gut verträglich. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Ketoconazol die gastrointestinale Resorption von Aliskiren fördert und die biliäre Exkretion vermindert. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit Ketoconazol, Verapamil oder anderen moderaten P-gp-Inhibitoren (Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) angewendet wird.

- *Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen*

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin), kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

- *Furosemid und Torasemid*

Die gleichzeitige orale Gabe von Aliskiren und Furosemid hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Aliskiren, reduzierte aber die Exposition gegenüber Furosemid um 20-30% (die Auswirkung von Aliskiren auf intramuskulär oder intravenös verabreichtes Furosemid wurde nicht untersucht). Mehrfache Gabe von Furosemid (60 mg/Tag) gemeinsam mit Aliskiren (300 mg/Tag) bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte während der ersten 4 Stunden zu einer Reduktion der Natriumausscheidung über den Harn und des Harnvolumens um 31% bzw. 24% im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Furosemid. Das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und 300 mg Aliskiren behandelt wurden (84,6 kg), war höher als das Gewicht der Patienten, die nur mit Furosemid behandelt wurden (83,4 kg). Kleinere Veränderungen der Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Furosemid wurde mit Aliskiren 300 mg/Tag beobachtet.

Die verfügbaren klinischen Daten zeigten nicht, dass nach gleichzeitiger Gabe mit Aliskiren höhere Dosen von Torasemid verwendet wurden. Es ist bekannt, dass die renale Ausscheidung von Torasemid durch organische Anionen-Transporter (OATs) vermittelt wird. Die Aliskiren-Ausscheidung über die Nieren ist minimal. Nach oraler Gabe wurden nur 0,6 % der Aliskiren-Dosis im Urin gefunden (siehe Abschnitt 5.2). Da jedoch gezeigt wurde, dass Aliskiren ein Substrat des organische Anionen transportierenden Polypeptids 1A2 (OATP1A2) ist (siehe Wechselwirkungen mit Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (OATP)), reduziert Aliskiren möglicherweise die Plasma-Exposition von Torasemid durch eine Beeinflussung des Resorptionsprozesses.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Aliskiren und oralem Furosemid oder Torasemid behandelt werden, wird daher empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid, oder Torasemid oder Aliskiren die Wirkung von Furosemid oder Torasemid zu überwachen, um Veränderungen des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und mögliche Zustände von Volumenüberlastung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

- *Warfarin*

Die Auswirkungen von Aliskiren auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurden nicht untersucht.

- *Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln*

Es wurde gezeigt, dass Nahrungsmittel (fettarm oder fettreich) die Aufnahme von Aliskiren deutlich verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Keine Wechselwirkungen

- Die in klinischen Pharmakokinetikstudien mit Aliskiren untersuchten Arzneistoffe umfassten Acenocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-mononitrat und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt.

- Bei gleichzeitiger Verabreichung von Aliskiren mit Metformin (↓28%), Amlodipin (↑29%) oder Cimetidin (↑19%) änderte sich die C_{max} oder AUC von Aliskiren um 20% bis 30%. Bei Verabreichung mit Atorvastatin stiegen AUC und C_{max} von Aliskiren im Steady-State um 50%. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Metformin oder Amlodipin. Daher ist weder für Aliskiren noch für diese gleichzeitig verabreichten Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.

- Die Bioverfügbarkeit von Digoxin und Verapamil kann durch Aliskiren leicht verringert werden.

- *Wechselwirkungen mit CYP450*

Aliskiren hemmt nicht die CYP450-Isoenzyme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A). Aliskiren führt nicht zur Induktion von CYP3A4. Deshalb kann angenommen werden, dass Aliskiren die systemische Exposition von Substanzen, die diese Enzyme hemmen, induzieren oder von ihnen abgebaut werden, nicht beeinflusst. Aliskiren wird nur geringfügig über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Deshalb sind Wechselwirkungen aufgrund einer Hemmung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen nicht zu erwarten. Allerdings beeinflussen CYP3A4-Inhibitoren häufig auch P-gp. Deshalb kann eine erhöhte Exposition gegenüber Aliskiren erwartet werden, wenn gleichzeitig CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden, die auch P-gp hemmen (siehe andere P-gp-Hinweise im Abschnitt 4.5).

- *Substrate oder schwache Inhibitoren von P-gp*

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Atenolol, Digoxin oder Cimetidin beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe mit Atorvastatin (80 mg) erhöhten sich für Aliskiren (300 mg) im Steady State AUC und C_{max} um 50%. In Tierversuchen wurde gezeigt, dass P-gp eine wesentliche Einflussgröße für die Bioverfügbarkeit von Aliskiren ist. Substanzen, die P-gp induzieren (Johanniskraut, Rifampicin), könnten daher die Bioverfügbarkeit von Aliskiren erniedrigen.

- *Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (OATP)*

Präklinische Studien zeigen, dass Aliskiren ein Substrat von organischen Anionen transportierenden Polypeptiden sein könnte. Deshalb besteht bei gleichzeitiger Verabreichung die Möglichkeit von Interaktionen zwischen OATP-Inhibitoren und Aliskiren (siehe Wechselwirkung mit Grapefruitsaft).

Informationen zu den Amlodipin-Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Amlodipin

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von

- *CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makroliden wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

- *CYP3A4-Induktoren*

Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.

- *Grapefruitsaft*

Die Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu erhöhten blutdrucksenkenden Effekten führt.

- *Dantrolen (Infusion)*

Im Tiermodell wird nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Wirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel

- Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin addiert sich zu den blutdrucksenkenden Wirkungen anderer Antihypertensiva.
- Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosierungen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin resultierte in einer 77%igen Erhöhung der Exposition von Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein. Es wird empfohlen die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich bei Patienten, die Amlodipin erhalten, zu reduzieren.

Keine Wechselwirkungen

- In klinischen Interaktionsstudien beeinflusste Amlodipin die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin nicht.

Informationen zu Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid

Bei gleichzeitiger Anwendung kann es zu einer Wechselwirkung zwischen den folgenden Arzneimitteln und Thiazid-Diuretika kommen:

Nicht empfohlen

- *Lithium*

Die renale Ausscheidung von Lithium wird durch Thiazide verringert, so dass das Risiko einer toxischen Wirkung von Lithium durch Hydrochlorothiazid erhöht wird. Die gleichzeitige Gabe von Lithium und Hydrochlorothiazid wird nicht empfohlen. Wenn diese Kombination erforderlich sein sollte, wird eine sorgfältige Überwachung des Serumlithiumspiegels während der gleichzeitigen Anwendung empfohlen.

Nötige Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung

- *Alkohol, Barbiturate oder Narkotika*

Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika mit Substanzen, die auch einen blutdrucksenkenden Effekt besitzen (z.B. durch Reduktion der Aktivität des Sympathikus oder direkte Vasodilatation) kann eine orthostatische Hypotonie verstärken.

- *Amantadin*

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.

- *Antidiabetika (z. B. Insulin und orale Antidiabetika)*

Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4). Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer möglicherweise durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, sollte Metformin mit Vorsicht angewendet werden.

- *Anticholinergika und andere Arzneimittel mit Einfluß auf die Darmmotilität*

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Im Gegensatz dazu wird angenommen, dass prokinetische Substanzen wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika verringern.

- *Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden*

Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfipyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

- *Arzneimittel, die Torsades de Pointes auslösen können*
Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden mit Arzneimitteln, die *Torsades des Pointes* auslösen können, im Speziellen Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarrhythmika und einige Antipsychotika.
- *Arzneimittel, die den Serum-Natrium-Spiegel beeinflussen*
Die hyponaträmische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika etc. verstärkt werden. Bei einer Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.
- *Betablocker und Diazoxid*
Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.
- *Ionenaustauscherharze*
Die Absorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wird durch Colestyramin oder Colestipol vermindert. Dies könnte in subtherapeutischen Effekten von Thiazid-Diuretika resultieren. Jedoch kann eine Staffelung der Dosen von Hydrochlorothiazid und Ionenaustauscherharzen bei Gabe von Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach der Gabe von Ionenaustauscherharzen diese Interaktion potentiell verringern.
- *Vitamin D und Kalziumsalze*
Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Kalziumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Kalzium-Spiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen Diuretika kann durch den Anstieg der tubulären Kalzium-Reabsorption zu einer Hyperkalzämie in Patienten führen, die für eine Hyperkalzämie empfänglich sind (z.B. Hyperparathyreoidismus, Malignität oder Vitamin-D-vermittelte Konditionen).
- *Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien*
Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.
- *Zytotoxische Substanzen*
Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Wirkstoffen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkungen verstärken.
- *Digoxin oder andere Digitalis-Glykoside*
Eine durch Thiazide ausgelöste Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten digitalisbedingter kardialer Arrhythmien begünstigen (siehe Abschnitt 4.4).
- *Methyldopa*
Es liegen vereinzelte Berichte über das Auftreten von hämolytischer Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa vor.
- *Jodhaltige Kontrastmittel*
Im Falle eines durch Diuretika ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.
- *Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)*
Hydrochlorothiazid kann die Reaktion auf Catecholamine, wie Noradrenalin, verringern. Die klinische Signifikanz dieser Wirkung ist unsicher und nicht ausreichend, um deren Anwendung auszuschließen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Ärzte, die Rasitrio verschreiben, sollten Frauen im gebärfähigen Alter über das potenzielle Risiko während der Schwangerschaft aufklären. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte auf eine geeignete antihypertensive Behandlung gewechselt werden, da Rasitrio bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht angewendet werden sollte.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Aliskiren bei Schwangeren vor. Aliskiren war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wurden mit schweren fetalen Missbildungen und neonatalen Todesfällen in Verbindung gebracht. Wie andere Arzneimittel mit direkter Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, sollte Aliskiren nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters angewendet werden und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Sicherheit von Amlodipin bei der menschlichen Schwangerschaft ist nicht belegt. Reproduktionsstudien an Ratten zeigten keine Toxizität, abgesehen von einer Verzögerung des Geburtstermins und einer Verlängerung der Dauer der Wehen bei Dosen, die 50-mal höher als die maximal empfohlene Dosis beim Menschen waren (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung während der Schwangerschaft wird nur empfohlen, wenn es keine sicherere Alternative gibt und die Krankheit selbst ein größeres Risiko für die Mutter und den Fetus darstellt.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Hydrochlorothiazid sollte bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie wegen des Risikos eines Plasmavolumenmangels und einer plazentaren Hypoperfusion ohne nützliche Wirkung auf den Verlauf der Erkrankungen nicht angewendet werden.

Hydrochlorothiazid sollte nicht zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Schwangeren angewendet werden, außer in Ausnahmefällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist.

Rasitrio sollte während des ersten Trimesters der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Während des zweiten und dritten Trimesters ist Rasitrio kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte Rasitrio dementsprechend so schnell wie möglich abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren und/oder Amlodipin in die Muttermilch übergehen. Aliskiren wird in die Milch von säugenden Ratten abgegeben.

Hydrochlorothiazid tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazide, die in hohen Dosen starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion verhindern.

Die Anwendung von Rasitrio während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen. Wenn Rasitrio während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität bei der Anwendung von Rasitrio vor.

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3). Die Fertilität von Ratten war bei Dosen von bis zu 250 mg/kg/Tag Aliskiren und 4 mg/kg/Tag Hydrochlorothiazid nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass bei Anwendung von Rasitrio gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

Amlodipin kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Wenn Patienten, die Amlodipin nehmen, an Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid-Kombination

Das im Folgenden beschriebene Sicherheitsprofil von Rasitrio beruht auf den klinischen Prüfungen, die mit Rasitrio durchgeführt wurden, und dem bekannten Sicherheitsprofil der Einzelbestandteile Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid. Die Informationen zur Sicherheit von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter sind begrenzt.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen beobachtet mit Rasitrio sind Hypotonie und Schwindel. Unerwünschte Wirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile von Rasitrio (Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid) berichtet wurden und in den entsprechenden Abschnitten der einzelnen Bestandteile angeführt sind, können auch unter Rasitrio auftreten.

Tabellarische Auflistung unerwünschter Wirkungen:

Die unerwünschten Wirkungen von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Informationen zu Rasitrio

Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Periphere Ödeme

Periphere Ödeme sind eine bekannte, dosisabhängige Nebenwirkung von Amlodipin und wurden in der Spontanerfassung auch bei der Behandlung mit Aliskiren berichtet. Die Häufigkeit peripherer Ödeme betrug in einer doppelt aktiv kontrollierten Kurzzeitstudie für Rasitrio 7,1% im Vergleich zu 8,0% für Aliskiren/Amlodipin, 4,1% für Amlodipin/Hydrochlorothiazid und 2,0% für Aliskiren/Hydrochlorothiazid als Zweierkombinationen.

In einer aktiv kontrollierten Kurzzeitstudie betrug die Häufigkeit aller Nebenwirkungen, die mit einem Blutdruckabfall in Verbindung gebracht werden könnten, 4,9% bei Rasitrio versus bis zu 3,7% bei den Zweierkombinationen. Bei Patienten ≥ 65 Jahre betrug die Häufigkeit 10,2% bei Rasitrio versus bis zu 5,4% bei den Zweierkombinationen.

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Bestandteilen

Andere unerwünschte Wirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile berichtet wurden, können auch unter Rasitrio auftreten, selbst wenn sie in klinischen Studien nicht beobachtet wurden.

Aliskiren

Schwerwiegende Nebenwirkungen schließen anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme ein, die nach Markteinführung berichtet wurden und selten auftreten können (weniger als 1 Fall pro 1.000 Patienten). Als häufigste Nebenwirkung tritt Diarrhö auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:

Die bekannten unerwünschten Ereignisse von Aliskiren sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt, wobei dieselben Beschreibungen wie vorher für die fixe Kombination verwendet werden.

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen
Herzerkrankungen	
Häufig	Schwindel
Gelegentlich	Palpitationen, periphere Ödeme
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Lebererkrankungen*, Ikterus, Hepatitis, Leberversagen**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und Reaktionen der Mundschleimhaut, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria
Selten	Angioödeme, Erytheme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Akutes Nierenversagen, eingeschränkte Nierenfunktion
Untersuchungen	
Häufig	Hyperkaliämie
Gelegentlich	Anstieg der Leberenzyme
Selten	Abfall des Hämoglobins, Abfall des Hämatokrits, Anstieg des Blutkreatinins

* Einzelfälle von Lebererkrankungen mit klinischen Symptomen und Labornachweisen einer ausgeprägteren Leberfunktionsstörung.

** Einschließlich einem Fall von „fulminantem Leberversagen“, der nach der Markteinführung berichtet wurde und bei dem ein kausaler Zusammenhang mit Aliskiren nicht ausgeschlossen werden kann.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Während der Behandlung mit Aliskiren sind Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödeme aufgetreten.

In kontrollierten klinischen Studien traten während der Behandlung mit Aliskiren selten Angioödeme und Überempfindlichkeitsreaktionen auf, wobei die Rate vergleichbar mit derjenigen unter Placebo oder Vergleichspräparat war.

Fälle von Angioödemem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), wurden auch nach Markteinführung berichtet. Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödeme oder Symptome, die auf Angioödem hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödeme verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (ACEIs oder ARBs).

Nach Markteinführung wurden Fälle von Angioödemem oder Angioödem-ähnlichen Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen wurden auch nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Falls Anzeichen auftreten, die auf eine Überempfindlichkeitsreaktion/Angioödem hinweisen (insbesondere Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel), sollten die Patienten die Behandlung abbrechen und den Arzt kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

Arthralgien wurden nach Markteinführung beobachtet. In einigen Fällen traten sie als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion auf.

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Laboruntersuchungen: In kontrollierten klinischen Studien waren klinisch relevante Veränderungen von Standardlaborparametern gelegentlich mit der Verabreichung von Aliskiren assoziiert. In klinischen Studien an Patienten mit Hypertonie hatte Aliskiren keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf Gesamtcholesterin, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Nüchtriglyceride, Nüchternblutglukose oder Harnsäure.

Hämoglobin und Hämatokrit: Es wurde ein geringgradiger Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit (mittlerer Abfall um etwa 0,05 mmol/l bzw. 0,16 Volumenprozent) beobachtet. Bei keinem Patienten wurde die Therapie aufgrund einer Anämie abgebrochen. Dieser Effekt wird auch bei anderen Arzneimitteln beobachtet, die auf das RAAS wirken, zum Beispiel bei ACEIs und ARBs.

Serumkalium: Unter Aliskiren wurden Anstiege des Serumkaliums beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die auf das RAAS wirken, oder von NSAIDs verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kinder und Jugendliche: Basierend auf einer begrenzten Menge an vorhandenen Sicherheitsdaten aus einer pharmakokinetischen Studie mit Aliskiren bei 39 hypertensiven Kindern zwischen 6-17 Jahren, ist zu erwarten, dass die Frequenz, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich wie bei hypertensiven Erwachsenen sind. Wie bei anderen RAAS-Hemmern sind Kopfschmerzen eine häufige Nebenwirkung bei Kindern, die mit Aliskiren behandelt wurden.

Amlodipin

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstzustände), Depression
Selten	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schläfrigkeit, Kopfschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung)
Gelegentlich	Tremor, Geschmacksstörung, Synkope, Hypästhesie, Parästhesie
Sehr selten	Hypertonie, periphere Neuropathie
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Sehstörungen (einschließlich Doppelsehen)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	
Häufig	Palpitationen
Sehr selten	Myokardinfarkt, Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Flush
Sehr selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Atemnot, Rhinitis
Sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Diarrhö und Obstipation), trockener Mund
Sehr selten	Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	Hepatitis, Ikterus, Anstieg der Leberenzyme (meist konsistent mit einer Cholestase)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Alopezie, Purpura, Entfärbung der Haut, verstärktes Schwitzen, Juckreiz, Hautausschlag, Exanthem
Sehr selten	Angioödem, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Photosensibilisierung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Knöchelschwellung
Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Miktionsstörungen, nächtlicher Harndrang, häufigeres Wasserlassen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Impotenz, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Ödeme, Müdigkeit
Gelegentlich	Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein
Untersuchungen	
Gelegentlich	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

In Ausnahmefällen wurde ein extrapyramidales Syndrom berichtet.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wurde über viele Jahre häufig verschrieben, oft in höheren Dosen, als in Rasitrio enthalten. Über die folgenden Nebenwirkungen wurde bei Patienten berichtet, die mit Thiazid-Diuretika allein, einschließlich Hydrochlorothiazid, behandelt wurden:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura
Sehr selten	Agranulozytose, Knochenmarkdepression, hämolytische Anämie, Leukopenie
Nicht bekannt	Aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hypokaliämie
Häufig	Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie
Selten	Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Verschlechterung des diabetischen metabolischen Status
Sehr selten	Hypochlorämische Alkalose
Psychiatrische Erkrankungen	
Selten	Depression, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Selten	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien
Augenerkrankungen	
Selten	Sehstörungen
Nicht bekannt	Akutes Engwinkelglaukom
Herzerkrankungen	
Selten	Kardiale Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr selten	Atemnot (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Verminderter Appetit, leichte Übelkeit und Erbrechen
Selten	Abdominale Beschwerden, Verstopfung, Diarrhö
Sehr selten	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten	Intrahepatische Cholestase, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Urtikaria und andere Formen von Ausschlag
Selten	Photosensibilisierungsreaktion
Sehr selten	Kutane Lupus-erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, nekrotisierende Vaskulitis und toxisch-epidermale Nekrolyse
Nicht bekannt	Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt	Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Nierenfunktionsstörungen, akute Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Impotenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Nicht bekannt	Asthenie, Fieber
Untersuchungen	
Sehr häufig	Anstieg von Cholesterin und Triglyzeriden
Selten	Glukosurie

4.9 Überdosierung

Symptome

Das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung von Rasitrio wäre ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt der Kombination von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid.

Für Aliskiren wäre das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren.

Bei Amlodipin deuten die vorhandenen Daten darauf hin, dass eine starke Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Eine ausgeprägte und möglicherweise persistierende systemische Hypotonie bis hin zum Schock mit tödlichem Ausgang wurde bei Amlodipin beschrieben.

Eine Überdosierung mit Hydrochlorothiazid geht mit einer Elektrolytverarmung (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratation als Folge einer übermäßigen Diurese einher. Die häufigsten Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Eine Hypokaliämie kann Muskelkrämpfe verursachen und/oder Herzrhythmusstörungen in Verbindung mit dem gleichzeitigen Gebrauch von Digitalis-Glykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika verstärken.

Behandlung

Sollte eine symptomatische Hypotonie mit Rasitrio auftreten, ist eine supportive Behandlung einzuleiten.

Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Amlodipin-Überdosierung erfordert eine aktive kardiovaskuläre Unterstützung einschließlich häufiger Monitorings der kardialen und respiratorischen Funktionen, Hochlage der Extremitäten sowie Beobachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung.

Ein Vasokonstriktor kann zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks hilfreich sein, vorausgesetzt, dass keine Kontraindikation für seine Anwendung besteht. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Umkehr der Effekte der Kalziumkanal-Blockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in manchen Fällen hilfreich sein. Es wurde gezeigt, dass bei gesunden Freiwilligen die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert.

Da Amlodipin stark an Proteine gebunden ist, ist eine Hämodialyse wahrscheinlich nicht von Nutzen.

In einer Studie an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD = End Stage Renal Disease) war die Clearance von Aliskiren gering (<2% der oralen Clearance). Daher ist die Dialyse nicht zur Behandlung einer Aliskiren-Überdosierung geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Stoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, Renin-Inhibitoren; ATC-Code: C09XA54

Rasitrio vereinigt drei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zu kontrollieren: Aliskiren gehört zur Klasse der direkten Renin-Inhibitoren, Amlodipin zur Klasse der Kalziumkanalblocker und Hydrochlorothiazid zur Klasse der Thiazid-Diuretika. In Kombination führen die konsolidierten Wirkungen der Hemmung

des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, der Kalziumkanal-vermittelten Vasodilatation und der Natriumchlorid-Ausscheidung zu einer Blutdrucksenkung in größerem Ausmaß als die entsprechenden Zweierkombinationen.

Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid-Kombination

Bei hypertensiven Patienten führte die einmal tägliche Gabe von Rasitrio zu klinisch bedeutsamen Senkungen sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks, die über das gesamte 24-Stunden-Intervall aufrechterhalten wurden. Die größere Blutdrucksenkung bei Rasitrio im Vergleich zu jeder Zweierkombination wurde in jeder Stunde innerhalb der 24-stündigen ambulanten Blutdrucküberwachung einschließlich der frühen Morgenstunden beobachtet.

Rasitrio wurde in einer doppelblinden, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie an 1.181 Patienten, von denen beim Ausgangswert 773 als mittelschwer hypertensiv (msSBP 160-180 mmHg) und 408 als schwer hypertensiv (msSBP >180mmHg) klassifiziert wurden, untersucht. Eine große Zahl der Patienten war übergewichtig (49%) und 14% der Gesamtpopulation hatten Diabetes. Während der ersten 4 Wochen der doppelblinden Behandlung erhielten die Patienten die Dreifach-Kombination Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid (HCTZ) zu 150/5/12,5 mg (N=308) oder eine der Zweierkombinationen Aliskiren/HCTZ zu 150/12,5 mg (N=295), Aliskiren/Amlodipin zu 150/5 mg (N=282) und Amlodipin/HCTZ zu 5/12,5 mg (N=295). Nach 4 Wochen wurden die Patienten für eine weitere 4-wöchige doppelblinde Behandlung auf 300/10/25 mg Aliskiren/Amlodipin/HCTZ, 300/25 mg Aliskiren/HCTZ, 300/10 mg Aliskiren/Amlodipin und 10/25 mg Amlodipin/HCTZ auftitriert.

In dieser Studie erzielte Rasitrio in der Dosierung 300/10/25 mg statistisch signifikante Blutdrucksenkungen von 37,9/20,6 mmHg (systolisch/diastolisch) vom Ausgangswert im Vergleich zu 31,4/18,0 mmHg mit der Kombination Aliskiren/Amlodipin (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg mit Aliskiren/Hydrochlorothiazid (300/25 mg) und 30,8/17,0 mmHg mit Amlodipin/Hydrochlorothiazid (10/25 mg) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie. Bei Patienten mit schwerer Hypertonie (SBP \geq 180 mmHg) betrug die Blutdrucksenkung vom Ausgangswert für Rasitrio 49,5/22,5 mmHg im Vergleich zu 38,1/17,6 mmHg mit der Zweierkombination Aliskiren/Amlodipin (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg mit Aliskiren/Hydrochlorothiazid (300/25 mg) und 39,9/17,8 mmHg mit Amlodipin/Hydrochlorothiazid (10/25 mg). In einer Untergruppe von 588 Patienten, in der Patienten >65 Jahren wenig und Patienten >75 Jahren fast gar nicht repräsentiert waren, erzielte die Kombination von Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid (300/10/25 mg) eine mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von 39,7/21,1 mmHg vom Ausgangswert im Vergleich zu 31,8/18,74 mmHg für Aliskiren/Amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg für Aliskiren/Hydrochlorothiazid (300/25 mg) und 29,2/16,4 mmHg für Amlodipin/Hydrochlorothiazid (10/25 mg) (Die Untergruppe besteht aus Patienten ohne Ausreißerergebnisse, definiert als Differenz von \geq 10 mmHg bei Ausgangswert oder Endpunkt für die systolischen Blutdruckwerte [SBP]). Die früheste Wirkung von Rasitrio wurde eine Woche nach Beginn der Behandlung beobachtet. Die blutdrucksenkende Wirkung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie war von Alter, Geschlecht, Rasse, Body-Mass-Index und mit Übergewicht assoziierten Erkrankungen (metabolisches Syndrom und Diabetes) unabhängig.

Rasitrio war mit einer signifikanten Reduktion der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) vom Ausgangswert verbunden (-34%), während die Zweierkombination von Amlodipin mit Hydrochlorothiazid die PRA erhöhte (+170%). Die klinischen Konsequenzen der unterschiedlichen Wirkungen auf die PRA sind zurzeit nicht bekannt.

In einer offenen 28- bis 54-wöchigen Sicherheitsstudie wurde die Wirksamkeit als sekundärer Endpunkt geprüft. Rasitrio in einer Dosis von 300/10/25 mg bewirkte durchschnittliche Blutdrucksenkungen von 37,3/21,8 mmHg (systolisch/diastolisch) über eine Behandlung von 28 bis 54 Wochen. Die Wirksamkeit von Rasitrio wurde über die Behandlungsdauer von einem Jahr ohne Wirksamkeitsverlust aufrechterhalten.

In einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten 36-wöchigen Studie an älteren Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg) nicht ausreichend kontrolliert war, wurde eine klinisch bedeutsame weitere Blutdrucksenkung am Endpunkt in Woche 36 bei Patienten, die Rasisrio in einer Dosierung von 300/10/25 mg erhielten, beobachtet (von Senkungen im msSBP/msDBP von 15,0/8,6 mmHg in Woche 22 bis zu Senkungen von 30,8/14,1 mmHg beim Endpunkt in Woche 36).

Rasisrio wurde an mehr als 1.155 Patienten in abgeschlossenen klinischen Prüfungen angewendet, darunter 182 Patienten über ein Jahr oder mehr. Die Behandlung mit Rasisrio in Dosen bis zu 300 mg/10 mg/25 mg wurde gut vertragen mit einer Gesamthäufigkeit der unerwünschten Ereignisse, die mit Ausnahme eines symptomatischen Blutdruckabfalls mit den entsprechenden Zweierkombinationen vergleichbar war. Die Häufigkeit aller unerwünschten Wirkungen, die mit einem Blutdruckabfall verbunden sein könnten, betrug in einer kontrollierten Kurzzeitstudie 4,9% bei Rasisrio gegenüber bis zu 3,7% bei den Zweierkombinationen. Bei Patienten \geq 65 Jahre lag die Häufigkeit bei 10,2% unter Rasisrio gegenüber bis zu 5,4% bei den Zweierkombinationen.

Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse zeigte keinen Zusammenhang mit Geschlecht, Alter (mit Ausnahme des symptomatischen Blutdruckabfalls), Body-Mass-Index, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit. Unerwünschte Ereignisse waren allgemein gering und von vorübergehender Natur. Es gibt nur sehr begrenzte Daten für Patienten im Alter $>$ 75 Jahre oder Patienten mit größeren kardiovaskulären Begleiterkrankungen. Bei 3,6% der Patienten, die mit Rasisrio behandelt wurden, wurde die Behandlung wegen einer klinischen Nebenwirkung abgebrochen, gegenüber 2,4% unter Aliskiren/Amlodipin, 0,7% unter Aliskiren/Hydrochlorothiazid und 0,7% unter Amlodipin/Hydrochlorothiazid.

Aliskiren

Aliskiren ist ein oral wirksamer, nicht peptidischer, potenter und selektiver direkter Inhibitor des humanen Renins.

Durch Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren das RAAS am Aktivierungspunkt. Dadurch wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I blockiert und die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel gesenkt. Während andere RAAS-Hemmer (ACEI und Angiotensin-II-Rezeptorblocker [ARB]) einen kompensatorischen Anstieg der Plasmareninaktivität (PRA) verursachen, nimmt die PRA bei Bluthochdruckpatienten durch die Behandlung mit Aliskiren um etwa 50 bis 80% ab. Bei der Kombination von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva wurden ähnliche Reduktionen gefunden. Die klinischen Implikationen der unterschiedlichen Wirkung auf die PRA sind derzeit nicht bekannt.

Hypertonie

Bei Bluthochdruckpatienten senkte Aliskiren bei einmal täglicher Gabe in Dosierungen von 150 mg und 300 mg den systolischen und diastolischen Blutdruck. Diese Wirkung hielt über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden an (die Wirkung bleibt am frühen Morgen erhalten). Bei einer Dosierung von 300 mg betrug das durchschnittliche „Peak-Trough“-Verhältnis für das diastolische Ansprechen bis zu 98%. 85 bis 90% des maximalen blutdrucksenkenden Effekts wurden nach 2 Wochen beobachtet. Die Blutdrucksenkung wurde während der Langzeitbehandlung aufrechterhalten und war unabhängig von Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit. Aliskiren wurde an 1.864 Patienten ab 65 Jahren und an 426 Patienten ab 75 Jahren untersucht.

In Monotherapiestudien mit Aliskiren zeigte sich, dass der blutdrucksenkende Effekt mit dem anderer Klassen von Antihypertensiva einschließlich ACEI und ARB vergleichbar war. Im Vergleich mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid - HCTZ) senkte 300 mg Aliskiren nach einer 12-wöchigen Behandlung den systolischen/diastolischen Blutdruck um 17,0/12,3 mmHg gegenüber 14,4/10,5 mmHg unter 25 mg HCTZ.

Es liegen Studien zur Kombinationstherapie vor, bei denen Aliskiren zusätzlich mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid, dem Kalziumkanal-Blocker Amlodipin und dem Beta-Blocker Atenolol gegeben wurde. Diese Kombinationen wurden gut vertragen. Aliskiren bewirkte einen additiven blutdrucksenkenden Effekt, wenn es zusammen mit Hydrochlorothiazid gegeben wurde.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Aliskiren-basierten Therapie wurde mit einer Ramipril-basierten Therapie in einer 9-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie an 901 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit essenzieller systolischer Hypertonie verglichen. Über 36 Wochen wurden 150 mg oder 300 mg Aliskiren pro Tag bzw. 5 mg oder 10 mg Ramipril pro Tag verabreicht mit einer optionalen add-on-Therapie mit Hydrochlorothiazid (12,5 mg oder 25 mg) in Woche 12, und Amlodipin (5 mg oder 10 mg) in Woche 22. Über einen Zeitraum von 12 Wochen senkte die Aliskiren-Monotherapie den systolischen/diastolischen Blutdruck um 14,0/5,1 mmHg, verglichen mit 11,6/3,6 mmHg für Ramipril. Dies bestätigt, dass Aliskiren bei den gewählten Dosierungen Ramipril nicht unterlegen ist. Die Unterschiede beim systolischen und diastolischen Blutdruck waren statistisch signifikant. Die Verträglichkeit war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, jedoch wurde Husten unter der Ramipril-Behandlung häufiger berichtet als unter der Aliskiren-Behandlung (14,2% vs. 4,4%), während Diarrhö häufiger unter Aliskiren- als unter Ramipril-Behandlung berichtet wurde (6,6% vs. 5,0%).

In einer 8-wöchigen Studie an 754 hypertensiven geriatrischen Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter und geriatrischen Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter (30% der gab die Behandlung mit Aliskiren in Dosierungen von 75 mg, 150 mg und 300 mg eine statistisch signifikant überlegene Blutdrucksenkung (sowohl systolisch als auch diastolisch) im Vergleich zu Placebo. Mit 300 mg Aliskiren wurden im Vergleich zu 150 mg Aliskiren keine zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen beobachtet. Alle drei Dosierungen wurden sowohl von den älteren als auch den sehr alten Patienten gut vertragen.

Bei den Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, gab es keine Hinweise auf eine „First-Dose“-Hypotonie oder einen Einfluss auf die Pulsfrequenz. Übermäßige Blutdrucksenkung trat gelegentlich (0,1%) bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie auf, die mit Aliskiren allein behandelt wurden. Hypotonie wurde auch gelegentlich ($<1\%$) während einer Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva beobachtet. Nach Absetzen der Behandlung kehrte der Blutdruck in einem Zeitraum von einigen Wochen schrittweise zum Ausgangswert zurück. Es gab keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt für Blutdruck oder PRA.

In einer 36-Wochen-Studie, in die 820 Patienten mit ischämischer linksventrikulären Funktionsstörungen eingeschlossen waren, wurden mit Aliskiren im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Basistherapie keine Änderungen des ventrikulären Remodellings, das durch das linksventrikuläre endsystolische Volumen bestimmt wurde, festgestellt.

Die kombinierte Rate von kardiovaskulären Todesfällen, Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz, erneutem Herzinfarkt, Schlaganfall und Reanimation nach plötzlichem Tod waren in der Aliskiren- und Placebogruppe vergleichbar. Jedoch gab es bei den Patienten, die Aliskiren erhielten, eine signifikant höhere Rate von Hyperkaliämien, Hypotonie und Nierenfunktionsstörungen im Vergleich zur Placebogruppe.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 8.606 Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (nachgewiesen durch Proteinurie und/oder GFR < 60 ml/min/1,73 m²) mit kardiovaskulärer oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung wurde Aliskiren hinsichtlich seines kardiovaskulären und/oder renalen Nutzens untersucht. Bei den meisten Patienten war der arterielle Blutdruck bei Studienbeginn gut kontrolliert. Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulären und renalen Komplikationen.

In dieser Studie wurde die Gabe von Aliskiren 300 mg verglichen mit der Gabe von Placebo zusätzlich zur Standardtherapie, die entweder einen Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder einen Angiotensin-Rezeptor-Blocker beinhaltete. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da

es unwahrscheinlich war, dass die Studienpatienten von der Behandlung mit Aliskiren profitieren. Die Studienergebnisse zeigten für den primären Endpunkt eine Hazard-Ratio von 1,11 zugunsten des Placebos (95% Konfidenzintervall: 1,00, 1,23, zweiseitiges $p=0,05$). Zusätzlich wurde im Vergleich zu Placebo unter Aliskiren eine erhöhte Inzidenz von unerwünschten Ereignissen beobachtet (37,9% versus 30,2%). Insbesondere gab es eine erhöhte Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen (14,0% versus 12,1%), Hyperkaliämien (38,9% versus 28,8%), Hypotonie-bedingten Ereignissen (19,7% versus 16,2%) und adjudizierten Schlaganfall-Endpunkten (3,4% versus 2,6%). Die erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen war größer bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Eine Wirkung von Aliskiren auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist derzeit nicht bekannt.

Derzeit sind keine Langzeitdaten zur Wirksamkeit von Aliskiren bei Patienten mit Herzinsuffizienz vorhanden (siehe Abschnitt 4.4).

Elektrokardiographie

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv kontrollierten Studie mit Standard- und Holter-EKG wurden keine Effekte auf das QT-Intervall beobachtet.

Amlodipin

Die Amlodipin-Komponente von Rasitrio hemmt den transmembranösen Einstrom von Kalziumionen in Herzmuskelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkt relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einer Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands und damit des Blutdrucks führt. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet.

Die Kontraktilität des Herzmuskels und der glatten Gefäßmuskulatur ist abhängig vom Einstrom extrazellulärer Kalziumionen in diese Zellen, der über spezifische Ionenkanäle erfolgt.

Nach Gabe therapeutischer Dosen an Patienten mit Hypertonie verursacht Amlodipin eine Vasodilatation, die zu einer Reduktion des Blutdrucks im Liegen und im Stehen führt. Diese Senkung des Blutdrucks führt bei chronischer Anwendung weder zu einer signifikanten Veränderung der Herzfrequenz noch der Plasma-Katecholamin-Spiegel.

Sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten korrelieren die Plasmakonzentrationen mit der Wirkung.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne die Filtrationsfraktion zu verändern oder Proteinurie auszulösen.

Wie bei anderen Kalziumkanalblockern haben hämodynamische Messungen der Herzfunktion in Ruhe und während Belastung (oder Training) bei Amlodipin-behandelten Patienten mit normaler ventikulärer Funktion im Allgemeinen einen geringfügigen Anstieg des Herzindex ohne signifikante Beeinflussung von dp/dt oder des linksventrikulären enddiastolischen Drucks oder Volumens gezeigt. In hämodynamischen Studien zeigte Amlodipin im therapeutischen Dosisbereich keine negativ inotropen Effekte bei gesunden Tieren und Menschen, auch wenn bei Menschen gleichzeitig ein Beta-Blocker gegeben wurde.

Amlodipin verändert bei gesunden Tieren oder Menschen weder die Sinusknotenfunktion noch die atrioventrikuläre Überleitung. In klinischen Studien, in denen Amlodipin zusammen mit Beta-Blockern bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina pectoris gegeben wurde, wurden keine nachteiligen Wirkungen auf elektrokardiographische Parameter beobachtet.

Amlodipin hat vorteilhafte klinische Wirkungen bei Patienten mit chronischer stabiler Angina, vasospastischer Angina und angiographisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit gezeigt.

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Kalziumkanal-Blocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Anwendung bei Patienten mit Hypertonie

Es wurde eine „Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)“ genannte randomisierte, doppelblinde Morbiditäts-Mortalitäts-Studie zum Vergleich neuerer Therapieregime durchgeführt: Amlodipin 2,5-10 mg/Tag (Kalziumkanalblocker) oder Lisinopril 10-40 mg/Tag (ACE-Inhibitor) als First-Line-Therapien im Vergleich zum Regime mit dem Thiazid-Diuretikum Chlorthalidon 12,5-25 mg/Tag bei leichter bis mittlerer Hypertonie.

Insgesamt 33.357 hypertensive Patienten im Alter von 55 Jahren oder älter wurden randomisiert und wurden über durchschnittlich 4,9 Jahre nachverfolgt. Die Patienten hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese (>6 Monate vor Einschluss in die Studie) oder Dokumentation anderer atherosklerotischer Herzerkrankungen (insgesamt 51,5%), Typ-2-Diabetes (36,1%), HDL-Cholesterin <35 mg/dl oder <0,906 mmol/l (11,6%), mittels Elektrokardiogramm oder Elektrokardiographie diagnostizierte Linksherzhypertrophie (20,9%) oder waren aktive Zigarettenraucher (21,9%).

Primärer Endpunkt waren tödlich verlaufende koronare Herzkrankheit oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt als gemeinsamer Endpunkt. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim primären Endpunkt zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie: Risk Ratio (RR) 0,98, 95% KI (0,90-1,07) p=0,65. Bei den sekundären Endpunkten war die Inzidenz der Herzinsuffizienz (Bestandteil des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe signifikant höher als in der Chlorthalidon-Gruppe (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% KI [1,25-1,52] p<0,001). Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie RR 0,96, 95% KI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den Na⁺Cl⁻-Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkungsweise der Thiazide beruht auf einer Hemmung des Na⁺Cl⁻-Symports durch eine kompetitive Besetzung der Cl⁻-Bindungsstelle, wodurch die Elektrolytresorptionsmechanismen beeinflusst werden. Dadurch kommt es direkt zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in annähernd äquivalenten Mengen. Indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens mit anschließender Zunahme von Plasminogenaktivität und Aldosteronsekretion sowie einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Kaliumkonzentration im Serum.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rasitrio eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in essenzieller Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid-Kombination

Nach oraler Gabe einer Tablette der fixen Kombination von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid wurden Spitzenkonzentrationen von Aliskiren innerhalb von 1-2 Stunden, von Amlodipin innerhalb von 8 Stunden und von Hydrochlorothiazid innerhalb von 2-3 Stunden erreicht. Resorptionsrate und -ausmaß von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid nach Gabe einer

Fixkombinationstablette sind vergleichbar mit der Gabe der individuellen Darreichungsformen.

Die Ergebnisse einer Studie zum Nahrungsmiteleinfluss zeigten bei der Tablette mit der 300/10/25 mg-Fixkombination nach standardisierter fettreicher Mahlzeit, dass die Nahrung Resorptionsrate und –ausmaß in der Fixkombination in gleichem Maße verringert wie bei der Aliskiren-Monotherapie. Die Nahrung hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amlodipin oder Hydrochlorothiazid in der Fixkombinationstablette.

Aliskiren

Resorption

Nach oraler Resorption von Aliskiren werden die Spitzenkonzentrationen im Plasma nach 1-3 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Aliskiren beträgt etwa 2-3%. Sehr fettreiche Nahrung verringert die C_{\max} um 85% und die AUC um 70%. Im Steady-State verringert fettarme Nahrung bei hypertensiven Patienten die C_{\max} um 76% und die $AUC_{0-\tau}$ um 67%. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei einmal täglicher Verabreichung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erreicht und sind etwa doppelt so hoch wie die Werte nach der Initialdosis.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady State etwa 135 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Aliskiren weitgehend im extravaskulären Raum verteilt. Die Bindung von Aliskiren an Plasmaproteine ist mittelstark (47-51%) und konzentrationsunabhängig.

Biotransformation und Elimination

Die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa 40 Stunden (Bereich von 34-41 Stunden). Der größte Teil von Aliskiren wird unverändert in den Fäzes ausgeschieden (78%). Etwa 1,4% der oralen Gesamtdosis werden metabolisiert. Das für den Metabolismus verantwortliche Enzym ist CYP3A4. Etwa 0,6% der Dosis werden nach oraler Verabreichung im Urin gefunden. Die durchschnittliche Plasma-Clearance nach intravenöser Verabreichung beträgt etwa 9 l/h.

Linearität

Die Aliskiren-Exposition steigt mit zunehmender Dosis überproportional an. Nach Einmalgabe gilt im Dosisbereich von 75 bis 600 mg, dass eine Verdopplung der Dosis einen ca. 2,3- bzw. 2,6-fachen Anstieg der AUC und C_{\max} bewirkt. Im „Steady State“ kann die Nichtlinearität noch ausgeprägter sein. Mechanismen, die für die Abweichung von der Linearität verantwortlich sind, wurden nicht identifiziert. Ein möglicher Mechanismus ist die Sättigung von Transportern am Ort der Resorption oder der hepato biliären Ausscheidung.

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Studie von Aliskiren in 39 pädiatrischen hypertensiven Patienten (zwischen 6-17 Jahren), bei der Aliskiren als tägliche Dosis von 2 mg/kg oder 6 mg/kg als Granulat (3,125 mg/Tablette) gegeben wurde, waren die pharmakokinetischen Parameter ähnlich zu denen von Erwachsenen. Die vorhandenen Daten wiesen nicht darauf hin, dass Alter, Körpergewicht oder Geschlecht einen signifikanten Effekt auf die systemische Exposition von Aliskiren haben (siehe Abschnitt 4.2).

Amlodipin

Resorption

Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 6-12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde mit 64% bis 80% berechnet. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasma-Eiweiße gebunden sind.

Biotransformation und Elimination

Amlodipin wird in der Leber in hohem Maße (ca. 90%) zu inaktiven Metaboliten abgebaut, wobei 10% des ursprünglichen Amlodipin als unveränderte Substanz und 60% als Amlodipin-Metaboliten über den Urin ausgeschieden werden.

Die Elimination von Amlodipin erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 bis 50 Stunden. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Gabe über 7-8 Tage erreicht.

Linearität

Amlodipin zeigt innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs von 5 mg bis 10 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Hydrochlorothiazid

Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert (t_{\max} circa 2 Stunden).

Die gleichzeitige Einnahme von Nahrung hat, wenn überhaupt, wenig klinische Bedeutung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 70% nach oraler Gabe.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4-8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid wird an Serumproteine gebunden (40-70%), hauptsächlich an Serumalbumin. Im Verhältnis von ungefähr 3 zum Wert des Plasmaspiegels akkumuliert Hydrochlorothiazid auch in Erythrozyten.

Biotransformation und Elimination

Hydrochlorothiazid wird überwiegend als unveränderte Substanz ausgeschieden. Hydrochlorothiazid wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 6 bis 15 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ausgeschieden. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ist bei wiederholter Dosierung unverändert und die Akkumulation ist bei einmal täglicher Gabe minimal. Mehr als 95% der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.

Linearität

Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional.

Besondere Patientengruppen

Rasitrio ist eine wirksame, einmal tägliche Behandlung bei erwachsenen Patienten, unabhängig von Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Rasitrio kontraindiziert bei Patienten mit Anurie oder schweren Nierenfunktionsstörungen (GFR <30 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ermittelt. Nach einer Einzeldosis und im Steady State waren die relative AUC und C_{\max} für Aliskiren bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion zwischen 0,8- und 2-mal höher als bei gesunden Freiwilligen. Diese beobachteten Veränderungen korrelierten jedoch nicht mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich (Siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Aliskiren wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] <30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von

Aliskiren mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde auch an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Die Gabe einer Einzeldosis von 300 mg Aliskiren führte im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden zu sehr geringen Änderungen in der Pharmakokinetik von Aliskiren (Änderung der C_{max} weniger als 1,2-fach; Anstieg der AUC um bis zu 1,6-fach). Der Zeitpunkt der Hämodialyse änderte die Pharmakokinetik von Aliskiren bei den Patienten mit ESRD nicht signifikant. Daher ist bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD, bei denen eine Anwendung von Aliskiren als notwendig erachtet wird, keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch wird die Anwendung von Aliskiren bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst.

Wie für eine Substanz, die fast ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, zu erwarten, hat die Nierenfunktion einen wesentlichen Einfluss auf die Kinetik von Hydrochlorothiazid. Bei Niereninsuffizienz sind die mittleren Plasmaspiegel und die AUC von Hydrochlorothiazid erhöht und die Exkretionsrate in den Harn ist verringert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 3-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 8-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet.

Eingeschränkte Leberfunktion

Rasitrio ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren war bei Patienten mit leichten bis schweren Lebererkrankungen nicht signifikant beeinflusst. Daher ist bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich.

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60% erhöhten AUC. Daher ist bei Patienten mit Lebererkrankungen Vorsicht geboten.

Geriatrische Patienten

Es gibt keine Daten zur systemischen Verfügbarkeit bei geriatrischen Patienten nach Gabe von Rasitrio. Die AUC von Aliskiren ist nach alleiniger Gabe bei geriatrischen Menschen (>65 Jahre) um 50% höher als bei jungen Menschen. Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenpiegel von Amlodipin ist bei älteren und jungen Patienten vergleichbar. Die Clearance von Amlodipin tendiert bei geriatrischen Patienten zur Verringerung mit entsprechender Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit. Daher wird besondere Vorsicht empfohlen, wenn Rasitrio Patienten im Alter von 65 Jahren und älter gegeben wird, und äußerste Vorsicht bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1).

Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen reduziert ist. Es gibt keine spezifischen Daten bezüglich der Wirkung von Hydrochlorothiazid bei älteren Patienten.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)

Die Pharmakokinetik von Rasitrio wurde nicht untersucht. Es wurde eine Studie zur Populationspharmakokinetik durchgeführt bei 74 hypertensiven Kindern im Alter von 1 bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren), die ein- oder zweimal täglich Amlodipin in Dosen zwischen 1,25 und 20 mg erhielten. Bei den Kindern

von 6 bis 12 Jahren und den Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren betrug die typische orale Clearance (CL/F) 22,5 bzw. 27,4 l/h bei den männlichen Patienten und 16,4 bzw. 21,3 l/h bei den weiblichen Patientinnen. Bezüglich der Exposition wurde eine breite Variabilität zwischen den Individuen beobachtet. Die berichteten Daten zu Kindern unter 6 Jahren sind begrenzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aliskiren/Hydrochlorothiazid und Aliskiren/Amlodipin

Mit Rasitrio selbst wurden keine nicht-klinischen Studien zur Toxikologie durchgeführt, da solche Studien mit den Einzelsubstanzen durchgeführt worden waren.

Die Toxizitätsprofile der Kombinationen Aliskiren/Hydrochlorothiazid und Aliskiren/Amlodipin wurden in präklinischen Studien gut charakterisiert. Beide Kombinationen wurden von Ratten allgemein gut vertragen. Die Ergebnisse von 2- und 13-wöchigen oralen Toxizitätsstudien stimmten mit denen für die Einzelsubstanzen überein.

Aliskiren

Das karzinogene Potenzial wurde in einer 2-jährigen Studie an Ratten und einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen untersucht. Es wurde kein karzinogenes Potenzial festgestellt. Ein Dickdarm-Adenom und ein Adenokarzinom im Blinddarm, aufgetreten bei Ratten unter einer Dosis von 1.500 mg/kg/Tag, waren statistisch nicht signifikant. Obwohl Aliskiren bekanntermaßen ein Irritationspotenzial aufweist, wurde die Sicherheitsgrenze, die für den Menschen im Lauf einer Studie an gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 300 mg ermittelt wurde als ausreichend bewertet und zwar im Vergleich zu einer 9- bis 11-fach höheren Konzentration im Stuhl oder der 6-fach höheren Schleimhautkonzentration, die bei einer Dosis von 250 mg/kg/Tag in der Kanzerogenitätsstudie an Ratten ermittelt wurde.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zur Mutagenität von Aliskiren zeigten keinerlei mutagenes Potenzial. Die Untersuchungen beinhalteten *In-vitro*-Tests mit Zellen von Bakterien und Säugetieren und *In-vivo*-Beurteilungen an Ratten.

In Studien zur Reproduktionstoxizität von Aliskiren traten unter einer Dosierung bis zu 600 mg/kg/Tag bei Ratten oder 100 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Hinweise auf eine embryofetale Toxizität oder Teratogenität auf. Die Fertilität sowie die prä- und postnatale Entwicklung wurden bei Ratten unter einer Dosierung bis zu 250 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt. Die Dosierung bei Ratten und Kaninchen führte zu systemischen Belastungen, die 1- bis 4- bzw. 5-mal höher waren als die maximale empfohlene Dosis für den Menschen (300 mg).

Sicherheitspharmakologische Studien zeigten keine Nebenwirkungen auf zentralnervöse, respiratorische oder kardiale Funktionen. Befunde in den Tierstudien zur Toxikologie bei wiederholter Anwendung standen in Übereinstimmung mit dem bekannten lokalen Irritationspotenzial oder den erwarteten pharmakologischen Effekten von Aliskiren.

Amlodipin

Die klinischen und nicht-klinischen Sicherheitsdaten für Amlodipin sind gut bekannt.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin

behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Hydrochlorothiazid

Präklinische Untersuchungen, die die Verabreichung von Hydrochlorothiazid beim Menschen stützen, umfassten *In-vitro*-Tests zur Genotoxizität sowie Studien zur Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential bei Nagern. Zu Hydrochlorothiazid sind umfassende klinische Daten verfügbar, die in den jeweiligen Abschnitten wiedergegeben werden.

Hydrochlorothiazid hatte keine ungünstigen Effekte auf die Fertilität bei Mäusen und Ratten beider Geschlechter in Studien, in denen diese Spezies vor der Paarung und während der Gestation über ihr Futter mit Dosen bis zu 100 bzw. 4 mg/kg/Tag exponiert wurden. Diese Dosen von Hydrochlorothiazid bei Mäusen und Ratten entsprechen der 19- bzw. 1,5-fachen maximal empfohlenen Dosis beim Menschen auf mg/m²-Basis (Die Berechnungen basieren auf einer oralen Dosis von 25 mg/Tag und einem 60-kg-Patienten).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:
2 Jahre

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Blisterpackungen:
2 Jahre

PA/Alu/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:
18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:
Die Packungen enthalten 14, 28, 56 oder 98 Tabletten.

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Blisterpackungen:
Die Packungen enthalten 30 oder 90 Tabletten.

Die Packungen mit 56x1 Tablette sind perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Die Packungen mit perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen zu 98x1 (2 Packungen zu 49x1) Tablette sind Bündelpackungen.

PA/Alu/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:

Die Packungen enthalten 14, 28 oder 56 Tabletten.

Die Packungen mit 98 (2x49) Tabletten sind Bündelpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/013-024

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 22. November 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat), 5 mg Amlodipin (als Besilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Schwach orange-braune, ovale, konvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und der Prägung „OIO“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rasitrio ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie als Ersatztherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit der gleichzeitigen Gabe von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, verabreicht in der gleichen Dosierung wie in der Kombinationstablette, ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Rasitrio beträgt täglich eine Tablette.

Patienten, die gleichzeitig Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid als separate Tabletten zur gleichen Tageszeit erhalten, können auf eine Tablette Rasitrio in der fixen Kombination in der gleichen Dosierung der Wirkstoffe umgestellt werden.

Die Fixkombination sollte nur gegeben werden, wenn sich ein dauerhaftes Ansprechen auf die gleichzeitig gegebenen Monopräparate nach Dosistitration gezeigt hat. Die Dosis sollte je nach Ansprechen des Patienten angepasst und individualisiert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Es gibt Hinweise für ein erhöhtes Risiko unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit Hypotonie bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter unter Therapie mit Rasitrio. Daher ist besondere Vorsicht angezeigt, wenn Rasitrio bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter angewendet wird.

Die empfohlene Anfangsdosierung von Aliskiren bei dieser Patientengruppe beträgt 150 mg. Bei der Mehrzahl der älteren Patienten werden keine klinisch bedeutsamen zusätzlichen Blutdrucksenkungen beobachtet, wenn die Dosierung auf 300 mg erhöht wird.

Ältere Patienten (75 Jahre und älter)

Es gibt nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter sollte auf Patienten beschränkt werden, deren Blutdruckkontrolle für die gleichzeitige Gabe der freien Kombination von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid ohne Sicherheitsbedenken, insbesondere im Hinblick auf eine Hypotonie, belegt ist. Größte Vorsicht einschließlich einer häufigeren Überprüfung des Blutdrucks wird empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 89-60 ml/min/1,73 m² bzw. 59-30 /min/1,73 m²) ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Rasitrio für die Anwendung bei Patienten mit Anurie und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Rasitrio mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) oder Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Rasitrio ist für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder Patienten mit progressiver Lebererkrankung ist Vorsicht bei der Gabe von Rasitrio angezeigt. Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosisempfehlungen für Amlodipin vor (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rasitrio bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas Wasser geschluckt werden. Rasitrio sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Rasitrio sollte nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, gegen andere Dihydropyridin-Derivate oder gegen andere Sulfonamid-Derivate.
- Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6).
- Anurie.
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriämie, Hyperkalzämie, symptomatische Hyperurikämie und therapieresistente Hypokaliämie.
- Schwere Leberinsuffizienz.
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Ciclosporin und Itraconazol, zwei hochpotenten P-Glykoprotein-(P-gp)-Inhibitoren, und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (z. B. Chinidin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern oder mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1).
- Schwere Hypotonie.

- Schock (einschließlich kardiogener Schock).
- Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (z. B. hochgradige Aortenstenose).
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Rasitrio abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei jedem antihypertensiven Arzneimittel kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die mit Rasitrio behandelt wurden, trat häufiger ein symptomatischer Blutdruckabfall auf als bei Patienten, die mit den Zweierkombinationen Aliskiren/Amlodipin, Aliskiren/Hydrochlorothiazid oder Amlodipin/Hydrochlorothiazid behandelt wurden.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid können bei Patienten auftreten, sind jedoch bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

Systemischer Lupus erythematoses

Es wurde berichtet, dass Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, einen systemischen Lupus erythematoses verschlechtern oder auslösen können.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden.

Doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bei prädisponierten Personen wurden Hypotonie, Synkopen, Schlaganfälle, Hyperkaliämien und Änderungen der Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) berichtet, insbesondere wenn Arzneimittel, die dieses System beeinflussen, kombiniert werden (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird eine doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Kombination von Aliskiren mit einem Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACEI) oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) nicht empfohlen. Falls eine kombinierte Anwendung unbedingt erforderlich wird, sollte eine engmaschige Überwachung von Blutdruck, Nierenfunktion und Elektrolytwerten erfolgen.

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Geriatrische Patienten im Alter von 65 Jahren und älter

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Rasitrio Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter gegeben wird. Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die mit Rasitrio behandelt wurden, trat häufiger ein symptomatischer Blutdruckabfall auf als bei Patienten, die mit den Zweierkombinationen Aliskiren/Amlodipin, Aliskiren/Hydrochlorothiazid oder Amlodipin/Hydrochlorothiazid behandelt wurden. Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter sind nach einer Behandlung mit Rasitrio anfälliger für Hypotonie-bedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).

Geriatrische Patienten im Alter von 75 Jahren und älter

Es gibt nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter. Größte Vorsicht einschließlich einer häufigeren Überprüfung des Blutdrucks wird empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).

Herzinsuffizienz

Kalziumkanal-Blocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Für Rasitrio liegen keine Daten zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.1).

Aliskiren sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Furosemid oder Torasemid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Risiko einer symptomatischen Hypotonie

Nach Einleitung der Behandlung mit Rasitrio könnte in den folgenden Fällen eine symptomatische Hypotonie auftreten:

- Bei Patienten mit ausgeprägtem Volumenmangel oder bei Patienten mit Salzverlust (z. B. Patienten, die hohe Diuretika-Dosen erhalten) oder
 - bei gleichzeitiger Anwendung von Aliskiren mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen.
- Der Volumen- oder Salzverlust ist vor der Verabreichung von Rasitrio auszugleichen, andernfalls sollte die Behandlung unter enger medizinischer Überwachung begonnen werden.

Störungen des Elektrolythaushaltes

Die Behandlung mit Rasitrio sollte nur nach Korrektur einer Hypokaliämie oder einer bestehenden Hypomagnesiämie erfolgen. Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hypokaliämie bewirken oder eine bereits vorbestehende Hypokaliämie verschlechtern. Thiazid-Diuretika sollten bei Patienten mit Zuständen, die mit erhöhtem Kaliumverlust einhergehen, zum Beispiel Nephropathien mit Salzverlust und prärenale (kardiogene) Einschränkung der Nierenfunktion, mit Vorsicht angewendet werden. Entwickelt sich eine Hypokaliämie während einer Hydrochlorothiazid-Therapie, sollte Rasitrio bis zur stabilen Korrektur des Kaliumgleichgewichts abgesetzt werden.

Während der Behandlung mit Thiazid-Diuretika kann eine Hypokaliämie auftreten. Das Hypokaliämierisiko ist höher bei Patienten mit Leberzirrhose, bei starker Diurese, unzureichender oraler Elektrolytzufuhr und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden oder adrenokortikotropem Hormon (ACTH) behandelt werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Umgekehrt wurden nach Markteinführung unter Aliskiren Anstiege des Serumkaliumspiegels beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen oder nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) noch verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.8).

Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischen Alkalose herbeiführen oder eine bestehende Hyponatriämie verschlechtern. Es wurde Hyponatriämie, begleitet von neurologischen Symptomen (Übelkeit, fortschreitende Desorientierung, Apathie), beobachtet. Eine Behandlung mit Hydrochlorothiazid sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyponatriämie begonnen werden. Falls sich eine schwere oder schnell einsetzende Hyponatriämie während der Therapie mit Rasitrio entwickelt, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung der Natriämie unterbrochen werden.

Alle Patienten, die mit Thiazid-Diuretika behandelt werden, sollten regelmäßig hinsichtlich eines Ungleichgewichts der Elektrolyte, speziell Kalium, Natrium und Magnesium, beobachtet werden.

Thiazide vermindern die Ausscheidung von Kalzium über den Urin und können zu einer intermittierenden und leichten Erhöhung des Kalziumspiegels im Serum führen, auch ohne dass

bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Rasitrio ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer bestehenden Hyperkalzämie angewendet werden. Rasitrio sollte abgesetzt werden, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Der Serumkalziumspiegel sollte während der Behandlung mit Thiaziden periodisch überwacht werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung von Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Rasitrio eine diuretikumbedingte Hyponatriämie reduzieren oder verhindern könnte. Ein Chloridmangel ist gewöhnlich schwach ausgeprägt und bedarf keiner Behandlung.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Thiazid-Diuretika können eine Azotämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auslösen. Wenn Rasitrio bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Elektrolyte einschließlich Kalium-, Kreatinin- und Harnsäurespiegel empfohlen. Es liegen keine Daten zu hypertensiven Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oder $1,70 \text{ mg/dl}$ bei Frauen und $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oder $2,00 \text{ mg/dl}$ bei Männern und/oder eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), Dialyse in der Vorgeschichte, nephrotischem Syndrom oder renovaskulärer Hypertonie vor. Rasitrio ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Wie andere Arzneimittel, die auf das RAAS einwirken, sollte auch Rasitrio bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer oder anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus, mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert. Ein nach Beendigung der Behandlung reversibles akutes Nierenversagen wurde nach Markteinführung bei Risikopatienten beobachtet, die Aliskiren erhielten. Für den Fall, dass irgendwelche Anzeichen eines Nierenversagens auftreten, sollte Aliskiren unverzüglich abgesetzt werden.

Es gibt keine Erfahrung hinsichtlich der Anwendung von Rasitrio bei Patienten, die sich kürzlich einer Nierentransplantation unterzogen haben. Daher ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Rasitrio ist bei hypertensiven Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder progressiver Lebererkrankung sollte Rasitrio mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte erhöht; Dosisempfehlungen bestehen nicht.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei allen anderen gefäßerweiternden Wirkstoffen sollte Amlodipin bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Metabolische und endokrine Wirkungen

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Harnsäure führen. Bei Diabetikern kann während einer Rasitrio-Therapie eine Dosisanpassung von Insulin oder von oralen

blutzuckersenkenden Arzneimitteln erforderlich sein. Die Anwendung von Rasitrio in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Rasitrio bei symptomatischer Hyperurikämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Hydrochlorothiazid kann aufgrund einer reduzierten Harnsäureclearance zu einem Anstieg des Serumspiegels der Harnsäure führen und eine Hyperurikämie auslösen oder verschlechtern sowie bei anfälligen Patienten Gicht auslösen.

Thiazide reduzieren die Kalziumausscheidung über den Harn und können so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumkalziums bewirken, ohne dass bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Rasitrio ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyperkalzämie eingesetzt werden. Rasitrio sollte abgesetzt werden, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Kalziumwerte im Serum sollten während einer Behandlung mit Thiaziden regelmäßig überwacht werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden, verdeckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Nierenarterienstenose

Für die Anwendung von Rasitrio bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei einer Einzelniere liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einwirken, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, einschließlich eines akuten Nierenversagens, wenn Patienten mit einer Nierenarterienstenose mit Aliskiren behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung beendet werden.

Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem

Anaphylaktische Reaktionen unter der Behandlung mit Aliskiren wurden nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, über Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), berichtet.

Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödem verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Markteinführung wurden Angioödem oder Angioödem-ähnliche Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einer Prädisposition für Überempfindlichkeit ist besondere Vorsicht erforderlich.

Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, während der Behandlung mit Aliskiren ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Daher ist bei Verschreibung von Aliskiren für Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte Vorsicht angezeigt. Diese Patienten sollten während der Behandlung, besonders zu Behandlungsbeginn, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn anaphylaktische Reaktionen oder ein Angioödem auftreten, muss Rasitrio unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Die Patienten sollten angewiesen werden, dem Arzt jedes Anzeichen, das auf allergische Reaktionen hinweist, insbesondere Atem- oder Schluckbeschwerden sowie Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen oder Zunge, zu berichten. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte

Adrenalin verabreicht werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege offenzuhalten.

Photosensibilität

Unter Thiazid-Diuretika wurde über Fälle von Photosensibilität berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung mit Rasitrio eine Lichtempfindlichkeit auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn dann die erneute Gabe eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Licht ausgesetzten Hautareale vor der Sonne oder vor künstlichen UVA-Strahlen zu schützen.

Akutes Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion, die zu einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom führte, in Verbindung gebracht. Die Symptome schließen ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen. Die primäre Maßnahme ist, Hydrochlorothiazid so rasch als möglich abzusetzen. Es kann erforderlich sein, eine umgehende medizinische oder operative Behandlung in Betracht zu ziehen, sollte der intraokulare Druck nicht kontrolliert werden können. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Informationen zu den Wechselwirkungen mit Rasitrio

Eine Analyse der Populationskinetik bei Patienten mit Hypertonie ergab keine Anzeichen für klinisch relevante Änderungen der Exposition (AUC) im Steady State und in der C_{max} von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid im Vergleich zu den entsprechenden Behandlungen mit den Zweierkombinationen.

Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen: Die kaliumausschwemmende Wirkung von Hydrochlorothiazid wird durch die kaliumsparende Wirkung von Aliskiren abgeschwächt. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass dieser Effekt von Hydrochlorothiazid auf das Serumkalium durch andere Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen (z. B. andere kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxanzien, adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylate), verstärkt wird. Umgekehrt kann die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin-Natrium), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Arzneimittel, die durch eine Störung des Serumkaliums beeinflusst werden: Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen, wenn Rasitrio zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch Störungen des Serumkaliums beeinflusst werden (z. B. Digitalis-Glykoside, Antiarrhythmika).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer), Acetylsalicylsäure und nicht selektive NSAIDs: Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. NSAIDs können auch die diuretische und antihypertensive Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dehydrierte oder ältere Patienten) könnte die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Hydrochlorothiazid mit NSAIDs zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das üblicherweise reversibel ist, führen. Deshalb ist vor allem bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Rasitrio und NSAIDs Vorsicht geboten.

Informationen zu den Aliskiren-Wechselwirkungen

Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

- *Doppelte RAAS-Blockade*

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

- *Potente P-gp-Inhibitoren*

Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die C_{max} von Aliskiren 75 mg ungefähr um das ca. 2,5-Fache und die AUC ungefähr um das ca. 5-Fache erhöht. Die Zunahme könnte bei höheren Dosierungen von Aliskiren größer sein. Bei gesunden Probanden erhöhte Itraconazol (100 mg) die AUC und die C_{max} von Aliskiren (150 mg) um das 6,5- bzw. 5,8-Fache. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und potenten P-gp Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2)

- *Grapefruitsaft*

Die Gabe von Grapefruitsaft zusammen mit Aliskiren führte zu einer Abnahme der AUC und der C_{max} von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 150 mg führte zu einer 61%igen Abnahme der AUC von Aliskiren und die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 300 mg zu einer 38%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine durch Grapefruitsaft verursachte Hemmung der Aufnahme von Aliskiren aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch einen Polypeptid-vermittelten Transport von organischen Anionen erfolgt, zurückzuführen. Daher sollte Rasitrio wegen des Risikos eines Therapieversagens nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Vorsicht erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung

- *Wechselwirkungen mit P-gp*

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System. In einer klinischen Studie verringerte Rifampizin ein Induktor von P-gp, die Bioverfügbarkeit von Aliskiren um ungefähr 50%. Andere Induktoren von P-gp (Johanniskraut) könnten die Bioverfügbarkeit von Aliskiren verringern. Obwohl nicht für Aliskiren untersucht, ist bekannt, dass P-gp auch die Aufnahme verschiedenster Substanzen in das Gewebe kontrolliert und dass P-gp-Inhibitoren das „Gewebe-zu-Plasma-Konzentrationsverhältnis“ erhöhen können. Deshalb könnten P-gp-Inhibitoren die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Das Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen über P-gp hängt wahrscheinlich vom Ausmaß der Hemmung dieses Transporters ab.

- *Moderate P-gp-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg) bzw. Verapamil (240 mg) und Aliskiren (300 mg) führte zu einer Zunahme der AUC von Aliskiren um 76% bzw. 97%. Die Veränderung der Aliskiren-Plasmaspiegel bei Anwesenheit von Ketoconazol oder Verapamil liegt schätzungsweise in dem Bereich, der bei Verdoppelung der Aliskiren-Dosis erreicht würde. Aliskiren-Dosen von bis zu 600 mg, also das Doppelte der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis, erwiesen sich in kontrollierten klinischen Studien als gut verträglich. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Ketoconazol die gastrointestinale Resorption von Aliskiren fördert und die biliäre Exkretion vermindert. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit Ketoconazol, Verapamil oder anderen moderaten P-gp-Inhibitoren (Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) angewendet wird.

- *Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen*

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin), kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

- *Furosemid und Torasemid*

Die gleichzeitige orale Gabe von Aliskiren und Furosemid hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Aliskiren, reduzierte aber die Exposition gegenüber Furosemid um 20-30% (die Auswirkung von Aliskiren auf intramuskulär oder intravenös verabreichtes Furosemid wurde nicht untersucht). Mehrfache Gabe von Furosemid (60 mg/Tag) gemeinsam mit Aliskiren (300 mg/Tag) bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte während der ersten 4 Stunden zu einer Reduktion der Natriumausscheidung über den Harn und des Harnvolumens um 31% bzw. 24% im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Furosemid. Das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und 300 mg Aliskiren behandelt wurden (84,6 kg), war höher als das Gewicht der Patienten, die nur mit Furosemid behandelt wurden (83,4 kg). Kleinere Veränderungen der Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Furosemid wurde mit Aliskiren 300 mg/Tag beobachtet.

Die verfügbaren klinischen Daten zeigten nicht, dass nach gleichzeitiger Gabe mit Aliskiren höhere Dosen von Torasemid verwendet wurden. Es ist bekannt, dass die renale Ausscheidung von Torasemid durch organische Anionen-Transporter (OATs) vermittelt wird. Die Aliskiren-Ausscheidung über die Nieren ist minimal. Nach oraler Gabe wurden nur 0,6 % der Aliskiren-Dosis im Urin gefunden (siehe Abschnitt 5.2). Da jedoch gezeigt wurde, dass Aliskiren ein Substrat des organische Anionen transportierenden Polypeptids 1A2 (OATP1A2) ist (siehe Wechselwirkungen mit Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (OATP)), reduziert Aliskiren möglicherweise die Plasma-Exposition von Torasemid durch eine Beeinflussung des Resorptionsprozesses.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Aliskiren und oralem Furosemid oder Torasemid behandelt werden, wird daher empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid, Torasemid oder Aliskiren die Wirkung von Furosemid oder Torasemid zu überwachen, um Veränderungen des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und mögliche Zustände von Volumenüberlastung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

- *Warfarin*

Die Auswirkungen von Aliskiren auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurden nicht untersucht.

- *Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln*

Es wurde gezeigt, dass Nahrungsmittel (fettarm oder fettreich) die Aufnahme von Aliskiren deutlich verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Keine Wechselwirkungen

- Die in klinischen Pharmakokinetikstudien mit Aliskiren untersuchten Arzneistoffe umfassten Acenocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-mononitrat und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt.

- Bei gleichzeitiger Verabreichung von Aliskiren mit Metformin (↓28%), Amlodipin (↑29%) oder Cimetidin (↑19%) änderte sich die C_{max} oder AUC von Aliskiren um 20% bis 30%. Bei Verabreichung mit Atorvastatin stiegen AUC und C_{max} von Aliskiren im Steady-State um 50%. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Metformin oder Amlodipin. Daher ist weder für Aliskiren noch für diese gleichzeitig verabreichten Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.

- Die Bioverfügbarkeit von Digoxin und Verapamil kann durch Aliskiren leicht verringert werden.

- *Wechselwirkungen mit CYP450*

Aliskiren hemmt nicht die CYP450-Isoenzyme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A). Aliskiren führt nicht zur Induktion von CYP3A4. Deshalb kann angenommen werden, dass Aliskiren die systemische Exposition von Substanzen, die diese Enzyme hemmen, induzieren oder von ihnen abgebaut werden, nicht beeinflusst. Aliskiren wird nur geringfügig über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Deshalb sind Wechselwirkungen aufgrund einer Hemmung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen nicht zu erwarten. Allerdings beeinflussen CYP3A4-Inhibitoren häufig auch P-gp. Deshalb kann eine erhöhte Exposition gegenüber Aliskiren erwartet werden, wenn gleichzeitig CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden, die auch P-gp hemmen (siehe andere P-gp-Hinweise im Abschnitt 4.5).

- *Substrate oder schwache Inhibitoren von P-gp*

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Atenolol, Digoxin oder Cimetidin beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe mit Atorvastatin (80 mg) erhöhten sich für Aliskiren (300 mg) im Steady State AUC und C_{max} um 50%. In Tierversuchen wurde gezeigt, dass P-gp eine wesentliche Einflussgröße für die Bioverfügbarkeit von Aliskiren ist. Substanzen, die P-gp induzieren (Johanniskraut, Rifampicin), könnten daher die Bioverfügbarkeit von Aliskiren erniedrigen.

- *Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (OATP)*

Präklinische Studien zeigen, dass Aliskiren ein Substrat von organischen Anionen transportierenden Polypeptiden sein könnte. Deshalb besteht bei gleichzeitiger Verabreichung die Möglichkeit von Interaktionen zwischen OATP-Inhibitoren und Aliskiren (siehe Wechselwirkung mit Grapefruitsaft).

Informationen zu den Amlodipin-Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Amlodipin

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von

- *CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makroliden wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

- *CYP3A4-Induktoren*

Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.

- *Grapefruitsaft*

Die Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu erhöhten blutdrucksenkenden Effekten führt.

- *Dantrolen (Infusion)*

Im Tiermodell wird nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Wirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel

- Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin addiert sich zu den blutdrucksenkenden Wirkungen anderer Antihypertensiva.
- Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosierungen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin resultierte in einer 77%igen Erhöhung der Exposition von Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein. Es wird empfohlen die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich bei Patienten, die Amlodipin erhalten, zu reduzieren.

Keine Wechselwirkungen

- In klinischen Interaktionsstudien beeinflusste Amlodipin die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin nicht.

Informationen zu Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid

Bei gleichzeitiger Anwendung kann es zu einer Wechselwirkung zwischen den folgenden Arzneimitteln und Thiazid-Diuretika kommen:

Nicht empfohlen

- *Lithium*

Die renale Ausscheidung von Lithium wird durch Thiazide verringert, so dass das Risiko einer toxischen Wirkung von Lithium durch Hydrochlorothiazid erhöht wird. Die gleichzeitige Gabe von Lithium und Hydrochlorothiazid wird nicht empfohlen. Wenn diese Kombination erforderlich sein sollte, wird eine sorgfältige Überwachung des Serumlithiumspiegels während der gleichzeitigen Anwendung empfohlen.

Nötige Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung

- *Alkohol, Barbiturate oder Narkotika*

Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika mit Substanzen, die auch einen blutdrucksenkenden Effekt besitzen (z.B. durch Reduktion der Aktivität des Sympathikus oder direkte Vasodilatation) kann eine orthostatische Hypotonie verstärken.

- *Amantadin*

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.

- *Antidiabetika (z. B. Insulin und orale Antidiabetika)*

Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4). Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer möglicherweise durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, sollte Metformin mit Vorsicht angewendet werden.

- *Anticholinergika und andere Arzneimittel mit Einfluß auf die Darmmotilität*

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Im Gegensatz dazu wird angenommen, dass prokinetische Substanzen wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika verringern.

- *Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden*

Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfipyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

- *Arzneimittel, die Torsades de Pointes auslösen können*
Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden mit Arzneimitteln, die *Torsades des Pointes* auslösen können, im Speziellen Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarrhythmika und einige Antipsychotika.
- *Arzneimittel, die den Serum-Natrium-Spiegel beeinflussen*
Die hyponaträmische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika etc. verstärkt werden. Bei einer Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.
- *Betablocker und Diazoxid*
Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.
- *Ionenaustauscherharze*
Die Absorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wird durch Colestyramin oder Colestipol vermindert. Dies könnte in subtherapeutischen Effekten von Thiazid-Diuretika resultieren. Jedoch kann eine Staffelung der Dosen von Hydrochlorothiazid und Ionenaustauscherharzen bei Gabe von Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach der Gabe von Ionenaustauscherharzen diese Interaktion potentiell verringern.
- *Vitamin D und Kalziumsalze*
Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Kalziumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Kalzium-Spiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen Diuretika kann durch den Anstieg der tubulären Kalzium-Reabsorption zu einer Hyperkalzämie in Patienten führen, die für eine Hyperkalzämie empfänglich sind (z.B. Hyperparathyreoidismus, Malignität oder Vitamin-D-vermittelte Konditionen).
- *Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien*
Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.
- *Zytotoxische Substanzen*
Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Wirkstoffen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkungen verstärken.
- *Digoxin oder andere Digitalis-Glykoside*
Eine durch Thiazide ausgelöste Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten digitalisbedingter kardialer Arrhythmien begünstigen (siehe Abschnitt 4.4).
- *Methyldopa*
Es liegen vereinzelte Berichte über das Auftreten von hämolytischer Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa vor.
- *Jodhaltige Kontrastmittel*
Im Falle eines durch Diuretika ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.
- *Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)*
Hydrochlorothiazid kann die Reaktion auf Catecholamine, wie Noradrenalin, verringern. Die klinische Signifikanz dieser Wirkung ist unsicher und nicht ausreichend, um deren Anwendung auszuschließen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Ärzte, die Rasitrio verschreiben, sollten Frauen im gebärfähigen Alter über das potenzielle Risiko während der Schwangerschaft aufklären. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte auf eine geeignete antihypertensive Behandlung gewechselt werden, da Rasitrio bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht angewendet werden sollte.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Aliskiren bei Schwangeren vor. Aliskiren war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wurden mit schweren fetalen Missbildungen und neonatalen Todesfällen in Verbindung gebracht. Wie andere Arzneimittel mit direkter Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, sollte Aliskiren nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters angewendet werden und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Sicherheit von Amlodipin bei der menschlichen Schwangerschaft ist nicht belegt. Reproduktionsstudien an Ratten zeigten keine Toxizität, abgesehen von einer Verzögerung des Geburtstermins und einer Verlängerung der Dauer der Wehen bei Dosen, die 50-mal höher als die maximal empfohlene Dosis beim Menschen waren (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung während der Schwangerschaft wird nur empfohlen, wenn es keine sicherere Alternative gibt und die Krankheit selbst ein größeres Risiko für die Mutter und den Fetus darstellt.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Hydrochlorothiazid sollte bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie wegen des Risikos eines Plasmavolumenmangels und einer plazentaren Hypoperfusion ohne nützliche Wirkung auf den Verlauf der Erkrankungen nicht angewendet werden.

Hydrochlorothiazid sollte nicht zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Schwangeren angewendet werden, außer in Ausnahmefällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist.

Rasitrio sollte während des ersten Trimesters der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Während des zweiten und dritten Trimesters ist Rasitrio kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte Rasitrio dementsprechend so schnell wie möglich abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren und/oder Amlodipin in die Muttermilch übergehen. Aliskiren wird in die Milch von säugenden Ratten abgegeben.

Hydrochlorothiazid tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazide, die in hohen Dosen starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion verhindern.

Die Anwendung von Rasitrio während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen. Wenn Rasitrio während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität bei der Anwendung von Rasitrio vor.

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3). Die Fertilität von Ratten war bei Dosen von bis zu 250 mg/kg/Tag Aliskiren und 4 mg/kg/Tag Hydrochlorothiazid nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass bei Anwendung von Rasitrio gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

Amlodipin kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Wenn Patienten, die Amlodipin nehmen, an Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid-Kombination

Das im Folgenden beschriebene Sicherheitsprofil von Rasitrio beruht auf den klinischen Prüfungen, die mit Rasitrio durchgeführt wurden, und dem bekannten Sicherheitsprofil der Einzelbestandteile Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid. Die Informationen zur Sicherheit von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter sind begrenzt.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen beobachtet mit Rasitrio sind Hypotonie und Schwindel. Unerwünschte Wirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile von Rasitrio (Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid) berichtet wurden und in den entsprechenden Abschnitten der einzelnen Bestandteile angeführt sind, können auch unter Rasitrio auftreten.

Tabellarische Auflistung unerwünschter Wirkungen:

Die unerwünschten Wirkungen von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Informationen zu Rasitrio

Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Periphere Ödeme

Periphere Ödeme sind eine bekannte, dosisabhängige Nebenwirkung von Amlodipin und wurden in der Spontanerfassung auch bei der Behandlung mit Aliskiren berichtet. Die Häufigkeit peripherer Ödeme betrug in einer doppelt aktiv kontrollierten Kurzzeitstudie für Rasitrio 7,1% im Vergleich zu 8,0% für Aliskiren/Amlodipin, 4,1% für Amlodipin/Hydrochlorothiazid und 2,0% für Aliskiren/Hydrochlorothiazid als Zweierkombinationen.

In einer aktiv kontrollierten Kurzzeitstudie betrug die Häufigkeit aller Nebenwirkungen, die mit einem Blutdruckabfall in Verbindung gebracht werden könnten, 4,9% bei Rasitrio versus bis zu 3,7% bei den Zweierkombinationen. Bei Patienten ≥ 65 Jahre betrug die Häufigkeit 10,2% bei Rasitrio versus bis zu 5,4% bei den Zweierkombinationen.

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Bestandteilen

Andere unerwünschte Wirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile berichtet wurden, können auch unter Rasitrio auftreten, selbst wenn sie in klinischen Studien nicht beobachtet wurden.

Aliskiren

Schwerwiegende Nebenwirkungen schließen anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme ein, die nach Markteinführung berichtet wurden und selten auftreten können (weniger als 1 Fall pro 1.000 Patienten). Als häufigste Nebenwirkung tritt Diarrhö auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:

Die bekannten unerwünschten Ereignisse von Aliskiren sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt, wobei dieselben Beschreibungen wie vorher für die fixe Kombination verwendet werden.

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen
Herzerkrankungen	
Häufig	Schwindel
Gelegentlich	Palpitationen, periphere Ödeme
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Lebererkrankungen*, Ikterus, Hepatitis, Leberversagen**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und Reaktionen der Mundschleimhaut, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria
Selten	Angioödeme, Erytheme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Akutes Nierenversagen, eingeschränkte Nierenfunktion
Untersuchungen	
Häufig	Hyperkaliämie
Gelegentlich	Anstieg der Leberenzyme
Selten	Abfall des Hämoglobins, Abfall des Hämatokrits, Anstieg des Blutkreatinins

* Einzelfälle von Lebererkrankungen mit klinischen Symptomen und Labornachweisen einer ausgeprägteren Leberfunktionsstörung.

** Einschließlich einem Fall von „fulminantem Leberversagen“, der nach der Markteinführung berichtet wurde und bei dem ein kausaler Zusammenhang mit Aliskiren nicht ausgeschlossen werden kann.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Während der Behandlung mit Aliskiren sind Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödeme aufgetreten.

In kontrollierten klinischen Studien traten während der Behandlung mit Aliskiren selten Angioödeme und Überempfindlichkeitsreaktionen auf, wobei die Rate vergleichbar mit derjenigen unter Placebo oder Vergleichspräparat war.

Fälle von Angioödemem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), wurden auch nach Markteinführung berichtet. Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödeme oder Symptome, die auf Angioödem hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödeme verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (ACEIs oder ARBs).

Nach Markteinführung wurden Fälle von Angioödemem oder Angioödem-ähnlichen Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen wurden auch nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Falls Anzeichen auftreten, die auf eine Überempfindlichkeitsreaktion/Angioödem hinweisen (insbesondere Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel), sollten die Patienten die Behandlung abbrechen und den Arzt kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

Arthralgien wurden nach Markteinführung beobachtet. In einigen Fällen traten sie als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion auf.

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Laboruntersuchungen: In kontrollierten klinischen Studien waren klinisch relevante Veränderungen von Standardlaborparametern gelegentlich mit der Verabreichung von Aliskiren assoziiert. In klinischen Studien an Patienten mit Hypertonie hatte Aliskiren keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf Gesamtcholesterin, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Nüchterntriglyzeride, Nüchtern glukose oder Harnsäure.

Hämoglobin und Hämatokrit: Es wurde ein geringgradiger Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit (mittlerer Abfall um etwa 0,05 mmol/l bzw. 0,16 Volumenprozent) beobachtet. Bei keinem Patienten wurde die Therapie aufgrund einer Anämie abgebrochen. Dieser Effekt wird auch bei anderen Arzneimitteln beobachtet, die auf das RAAS wirken, zum Beispiel bei ACEIs und ARBs.

Serumkalium: Unter Aliskiren wurden Anstiege des Serumkaliums beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die auf das RAAS wirken, oder von NSAIDs verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kinder und Jugendliche: Basierend auf einer begrenzten Menge an vorhandenen Sicherheitsdaten aus einer pharmakokinetischen Studie mit Aliskiren bei 39 hypertensiven Kindern zwischen 6-17 Jahren, ist zu erwarten, dass die Frequenz, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich wie bei hypertensiven Erwachsenen sind. Wie bei anderen RAAS-Hemmern sind Kopfschmerzen eine häufige Nebenwirkung bei Kindern, die mit Aliskiren behandelt wurden.

Amlodipin

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstzustände), Depression
Selten	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schläfrigkeit, Kopfschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung)
Gelegentlich	Tremor, Geschmacksstörung, Synkope, Hypästhesie, Parästhesie
Sehr selten	Hypertonie, periphere Neuropathie
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Sehstörungen (einschließlich Doppelsehen)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Tinnitus
Herzkrankungen	
Häufig	Palpitationen
Sehr selten	Myokardinfarkt, Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Flush
Sehr selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Atemnot, Rhinitis
Sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Diarrhö und Obstipation), trockener Mund
Sehr selten	Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	Hepatitis, Ikterus, Anstieg der Leberenzyme (meist konsistent mit einer Cholestase)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Alopezie, Purpura, Entfärbung der Haut, verstärktes Schwitzen, Juckreiz, Hautausschlag, Exanthem
Sehr selten	Angioödem, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Photosensibilisierung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Knöchelschwellung
Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Miktionsstörungen, nächtlicher Harndrang, häufigeres Wasserlassen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Impotenz, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Ödeme, Müdigkeit
Gelegentlich	Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein
Untersuchungen	
Gelegentlich	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

In Ausnahmefällen wurde ein extrapyramidales Syndrom berichtet.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wurde über viele Jahre häufig verschrieben, oft in höheren Dosen, als in Rasitrio enthalten. Über die folgenden Nebenwirkungen wurde bei Patienten berichtet, die mit Thiazid-Diuretika allein, einschließlich Hydrochlorothiazid, behandelt wurden:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura
Sehr selten	Agranulozytose, Knochenmarkdepression, hämolytische Anämie, Leukopenie
Nicht bekannt	Aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hypokaliämie
Häufig	Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie
Selten	Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Verschlechterung des diabetischen metabolischen Status
Sehr selten	Hypochlorämische Alkalose
Psychiatrische Erkrankungen	
Selten	Depression, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Selten	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien
Augenerkrankungen	
Selten	Sehstörungen
Nicht bekannt	Akutes Engwinkelglaukom
Herzerkrankungen	
Selten	Kardiale Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr selten	Atemnot (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Verminderter Appetit, leichte Übelkeit und Erbrechen
Selten	Abdominale Beschwerden, Verstopfung, Diarrhö
Sehr selten	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten	Intrahepatische Cholestase, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Urtikaria und andere Formen von Ausschlag
Selten	Photosensibilitätsreaktion
Sehr selten	Kutane Lupus-erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, nekrotisierende Vaskulitis und toxisch-epidermale Nekrolyse
Nicht bekannt	Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt	Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Nierenfunktionsstörungen, akute Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Impotenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Nicht bekannt	Asthenie, Fieber
Untersuchungen	
Sehr häufig	Anstieg von Cholesterin und Triglyzeriden
Selten	Glukosurie

4.9 Überdosierung

Symptome

Das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung von Rasitrio wäre ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt der Kombination von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid.

Für Aliskiren wäre das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren.

Bei Amlodipin deuten die vorhandenen Daten darauf hin, dass eine starke Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Eine ausgeprägte und möglicherweise persistierende systemische Hypotonie bis hin zum Schock mit tödlichem Ausgang wurde bei Amlodipin beschrieben.

Eine Überdosierung mit Hydrochlorothiazid geht mit einer Elektrolytverarmung (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratation als Folge einer übermäßigen Diurese einher. Die häufigsten Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Eine Hypokaliämie kann Muskelkrämpfe verursachen und/oder Herzrhythmusstörungen in Verbindung mit dem gleichzeitigen Gebrauch von Digitalis-Glykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika verstärken.

Behandlung

Sollte eine symptomatische Hypotonie mit Rasitrio auftreten, ist eine supportive Behandlung einzuleiten.

Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Amlodipin-Überdosierung erfordert eine aktive kardiovaskuläre Unterstützung einschließlich häufiger Monitorings der kardialen und respiratorischen Funktionen, Hochlage der Extremitäten sowie Beobachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung.

Ein Vasokonstriktor kann zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks hilfreich sein, vorausgesetzt, dass keine Kontraindikation für seine Anwendung besteht. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Umkehr der Effekte der Kalziumkanal-Blockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in manchen Fällen hilfreich sein. Es wurde gezeigt, dass bei gesunden Freiwilligen die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert.

Da Amlodipin stark an Proteine gebunden ist, ist eine Hämodialyse wahrscheinlich nicht von Nutzen.

In einer Studie an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD = End Stage Renal Disease) war die Clearance von Aliskiren gering (<2% der oralen Clearance). Daher ist die Dialyse nicht zur Behandlung einer Aliskiren-Überdosierung geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Stoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, Renin-Inhibitoren; ATC-Code: C09XA54

Rasitrio vereinigt drei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zu kontrollieren: Aliskiren gehört zur Klasse der direkten Renin-Inhibitoren, Amlodipin zur Klasse der Kalziumkanalblocker und Hydrochlorothiazid zur Klasse der Thiazid-Diuretika. In Kombination führen die konsolidierten Wirkungen der Hemmung

des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, der Kalziumkanal-vermittelten Vasodilatation und der Natriumchlorid-Ausscheidung zu einer Blutdrucksenkung in größerem Ausmaß als die entsprechenden Zweierkombinationen.

Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid-Kombination

Bei hypertensiven Patienten führte die einmal tägliche Gabe von Rasitrio zu klinisch bedeutsamen Senkungen sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks, die über das gesamte 24-Stunden-Intervall aufrechterhalten wurden. Die größere Blutdrucksenkung bei Rasitrio im Vergleich zu jeder Zweierkombination wurde in jeder Stunde innerhalb der 24-stündigen ambulanten Blutdrucküberwachung einschließlich der frühen Morgenstunden beobachtet.

Rasitrio wurde in einer doppelblinden, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie an 1.181 Patienten, von denen beim Ausgangswert 773 als mittelschwer hypertensiv (msSBP 160-180 mmHg) und 408 als schwer hypertensiv (msSBP >180mmHg) klassifiziert wurden, untersucht. Eine große Zahl der Patienten war übergewichtig (49%) und 14% der Gesamtpopulation hatten Diabetes. Während der ersten 4 Wochen der doppelblinden Behandlung erhielten die Patienten die Dreifach-Kombination Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid (HCTZ) zu 150/5/12,5 mg (N=308) oder eine der Zweierkombinationen Aliskiren/HCTZ zu 150/12,5 mg (N=295), Aliskiren/Amlodipin zu 150/5 mg (N=282) und Amlodipin/HCTZ zu 5/12,5 mg (N=295). Nach 4 Wochen wurden die Patienten für eine weitere 4-wöchige doppelblinde Behandlung auf 300/10/25 mg Aliskiren/Amlodipin/HCTZ, 300/25 mg Aliskiren/HCTZ, 300/10 mg Aliskiren/Amlodipin und 10/25 mg Amlodipin/HCTZ auftitriert.

In dieser Studie erzielte Rasitrio in der Dosierung 300/10/25 mg statistisch signifikante Blutdrucksenkungen von 37,9/20,6 mmHg (systolisch/diastolisch) vom Ausgangswert im Vergleich zu 31,4/18,0 mmHg mit der Kombination Aliskiren/Amlodipin (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg mit Aliskiren/Hydrochlorothiazid (300/25 mg) und 30,8/17,0 mmHg mit Amlodipin/Hydrochlorothiazid (10/25 mg) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie. Bei Patienten mit schwerer Hypertonie (SBP \geq 180 mmHg) betrug die Blutdrucksenkung vom Ausgangswert für Rasitrio 49,5/22,5 mmHg im Vergleich zu 38,1/17,6 mmHg mit der Zweierkombination Aliskiren/Amlodipin (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg mit Aliskiren/Hydrochlorothiazid (300/25 mg) und 39,9/17,8 mmHg mit Amlodipin/Hydrochlorothiazid (10/25 mg). In einer Untergruppe von 588 Patienten, in der Patienten >65 Jahren wenig und Patienten >75 Jahren fast gar nicht repräsentiert waren, erzielte die Kombination von Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid (300/10/25 mg) eine mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von 39,7/21,1 mmHg vom Ausgangswert im Vergleich zu 31,8/18,74 mmHg für Aliskiren/Amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg für Aliskiren/Hydrochlorothiazid (300/25 mg) und 29,2/16,4 mmHg für Amlodipin/Hydrochlorothiazid (10/25 mg) (Die Untergruppe besteht aus Patienten ohne Ausreißerergebnisse, definiert als Differenz von \geq 10 mmHg bei Ausgangswert oder Endpunkt für die systolischen Blutdruckwerte [SBP]). Die früheste Wirkung von Rasitrio wurde eine Woche nach Beginn der Behandlung beobachtet. Die blutdrucksenkende Wirkung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie war von Alter, Geschlecht, Rasse, Body-Mass-Index und mit Übergewicht assoziierten Erkrankungen (metabolisches Syndrom und Diabetes) unabhängig.

Rasitrio war mit einer signifikanten Reduktion der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) vom Ausgangswert verbunden (-34%), während die Zweierkombination von Amlodipin mit Hydrochlorothiazid die PRA erhöhte (+170%). Die klinischen Konsequenzen der unterschiedlichen Wirkungen auf die PRA sind zurzeit nicht bekannt.

In einer offenen 28- bis 54-wöchigen Sicherheitsstudie wurde die Wirksamkeit als sekundärer Endpunkt geprüft. Rasitrio in einer Dosis von 300/10/25 mg bewirkte durchschnittliche Blutdrucksenkungen von 37,3/21,8 mmHg (systolisch/diastolisch) über eine Behandlung von 28 bis 54 Wochen. Die Wirksamkeit von Rasitrio wurde über die Behandlungsdauer von einem Jahr ohne Wirksamkeitsverlust aufrechterhalten.

In einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten 36-wöchigen Studie an älteren Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg) nicht ausreichend kontrolliert war, wurde eine klinisch bedeutsame weitere Blutdrucksenkung am Endpunkt in Woche 36 bei Patienten, die Rasitrio in einer Dosierung von 300/10/25 mg erhielten, beobachtet (von Senkungen im msSBP/msDBP von 15,0/8,6 mmHg in Woche 22 bis zu Senkungen von 30,8/14,1 mmHg beim Endpunkt in Woche 36).

Rasitrio wurde an mehr als 1.155 Patienten in abgeschlossenen klinischen Prüfungen angewendet, darunter 182 Patienten über ein Jahr oder mehr. Die Behandlung mit Rasitrio in Dosen bis zu 300 mg/10 mg/25 mg wurde gut vertragen mit einer Gesamthäufigkeit der unerwünschten Ereignisse, die mit Ausnahme eines symptomatischen Blutdruckabfalls mit den entsprechenden Zweierkombinationen vergleichbar war. Die Häufigkeit aller unerwünschten Wirkungen, die mit einem Blutdruckabfall verbunden sein könnten, betrug in einer kontrollierten Kurzzeitstudie 4,9% bei Rasitrio gegenüber bis zu 3,7% bei den Zweierkombinationen. Bei Patienten \geq 65 Jahre lag die Häufigkeit bei 10,2% unter Rasitrio gegenüber bis zu 5,4% bei den Zweierkombinationen.

Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse zeigte keinen Zusammenhang mit Geschlecht, Alter (mit Ausnahme des symptomatischen Blutdruckabfalls), Body-Mass-Index, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit. Unerwünschte Ereignisse waren allgemein gering und von vorübergehender Natur. Es gibt nur sehr begrenzte Daten für Patienten im Alter $>$ 75 Jahre oder Patienten mit größeren kardiovaskulären Begleiterkrankungen. Bei 3,6% der Patienten, die mit Rasitrio behandelt wurden, wurde die Behandlung wegen einer klinischen Nebenwirkung abgebrochen, gegenüber 2,4% unter Aliskiren/Amlodipin, 0,7% unter Aliskiren/Hydrochlorothiazid und 0,7% unter Amlodipin/Hydrochlorothiazid.

Aliskiren

Aliskiren ist ein oral wirksamer, nicht peptidischer, potenter und selektiver direkter Inhibitor des humanen Renins.

Durch Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren das RAAS am Aktivierungspunkt. Dadurch wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I blockiert und die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel gesenkt. Während andere RAAS-Hemmer (ACEI und Angiotensin-II-Rezeptorblocker [ARB]) einen kompensatorischen Anstieg der Plasmareninaktivität (PRA) verursachen, nimmt die PRA bei Bluthochdruckpatienten durch die Behandlung mit Aliskiren um etwa 50 bis 80% ab. Bei der Kombination von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva wurden ähnliche Reduktionen gefunden. Die klinischen Implikationen der unterschiedlichen Wirkung auf die PRA sind derzeit nicht bekannt.

Hypertonie

Bei Bluthochdruckpatienten senkte Aliskiren bei einmal täglicher Gabe in Dosierungen von 150 mg und 300 mg den systolischen und diastolischen Blutdruck. Diese Wirkung hielt über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden an (die Wirkung bleibt am frühen Morgen erhalten). Bei einer Dosierung von 300 mg betrug das durchschnittliche „Peak-Trough“-Verhältnis für das diastolische Ansprechen bis zu 98%. 85 bis 90% des maximalen blutdrucksenkenden Effekts wurden nach 2 Wochen beobachtet. Die Blutdrucksenkung wurde während der Langzeitbehandlung aufrechterhalten und war unabhängig von Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit. Aliskiren wurde an 1.864 Patienten ab 65 Jahren und an 426 Patienten ab 75 Jahren untersucht.

In Monotherapiestudien mit Aliskiren zeigte sich, dass der blutdrucksenkende Effekt mit dem anderer Klassen von Antihypertensiva einschließlich ACEI und ARB vergleichbar war. Im Vergleich mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid - HCTZ) senkte 300 mg Aliskiren nach einer 12-wöchigen Behandlung den systolischen/diastolischen Blutdruck um 17,0/12,3 mmHg gegenüber 14,4/10,5 mmHg unter 25 mg HCTZ.

Es liegen Studien zur Kombinationstherapie vor, bei denen Aliskiren zusätzlich mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid, dem Kalziumkanal-Blocker Amlodipin und dem Beta-Blocker Atenolol gegeben wurde. Diese Kombinationen wurden gut vertragen. Aliskiren bewirkte einen additiven blutdrucksenkenden Effekt, wenn es zusammen mit Hydrochlorothiazid gegeben wurde.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Aliskiren-basierten Therapie wurde mit einer Ramipril-basierten Therapie in einer 9-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie an 901 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit essenzieller systolischer Hypertonie verglichen. Über 36 Wochen wurden 150 mg oder 300 mg Aliskiren pro Tag bzw. 5 mg oder 10 mg Ramipril pro Tag verabreicht mit einer optionalen add-on-Therapie mit Hydrochlorothiazid (12,5 mg oder 25 mg) in Woche 12, und Amlodipin (5 mg oder 10 mg) in Woche 22. Über einen Zeitraum von 12 Wochen senkte die Aliskiren-Monotherapie den systolischen/diastolischen Blutdruck um 14,0/5,1 mmHg, verglichen mit 11,6/3,6 mmHg für Ramipril. Dies bestätigt, dass Aliskiren bei den gewählten Dosierungen Ramipril nicht unterlegen ist. Die Unterschiede beim systolischen und diastolischen Blutdruck waren statistisch signifikant. Die Verträglichkeit war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, jedoch wurde Husten unter der Ramipril-Behandlung häufiger berichtet als unter der Aliskiren-Behandlung (14,2% vs. 4,4%), während Diarrhö häufiger unter Aliskiren- als unter Ramipril-Behandlung berichtet wurde (6,6% vs. 5,0%).

In einer 8-wöchigen Studie an 754 hypertensiven geriatrischen Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter und geriatrischen Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter (30% ≥ 80 Jahre) ergab die Behandlung mit Aliskiren in Dosierungen von 75 mg, 150 mg und 300 mg eine statistisch signifikant überlegene Blutdrucksenkung (sowohl systolisch als auch diastolisch) im Vergleich zu Placebo. Mit 300 mg Aliskiren wurden im Vergleich zu 150 mg Aliskiren keine zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen beobachtet. Alle drei Dosierungen wurden sowohl von den älteren als auch den sehr alten Patienten gut vertragen.

Bei den Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, gab es keine Hinweise auf eine „First-Dose“-Hypotonie oder einen Einfluss auf die Pulsfrequenz. Übermäßige Blutdrucksenkung trat gelegentlich (0,1%) bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie auf, die mit Aliskiren allein behandelt wurden. Hypotonie wurde auch gelegentlich ($<1\%$) während einer Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva beobachtet. Nach Absetzen der Behandlung kehrte der Blutdruck in einem Zeitraum von einigen Wochen schrittweise zum Ausgangswert zurück. Es gab keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt für Blutdruck oder PRA.

In einer 36-Wochen-Studie, in die 820 Patienten mit ischämischer linksventrikulären Funktionsstörungen eingeschlossen waren, wurden mit Aliskiren im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Basistherapie keine Änderungen des ventrikulären Remodellings, das durch das linksventrikuläre endsystolische Volumen bestimmt wurde, festgestellt.

Die kombinierte Rate von kardiovaskulären Todesfällen, Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz, erneutem Herzinfarkt, Schlaganfall und Reanimation nach plötzlichem Tod waren in der Aliskiren- und Placebogruppe vergleichbar. Jedoch gab es bei den Patienten, die Aliskiren erhielten, eine signifikant höhere Rate von Hyperkaliämien, Hypotonie und Nierenfunktionsstörungen im Vergleich zur Placebogruppe.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 8.606 Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (nachgewiesen durch Proteinurie und/oder GFR < 60 ml/min/1,73 m²) mit kardiovaskulärer oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung wurde Aliskiren hinsichtlich seines kardiovaskulären und/oder renalen Nutzens untersucht. Bei den meisten Patienten war der arterielle Blutdruck bei Studienbeginn gut kontrolliert. Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulären und renalen Komplikationen.

In dieser Studie wurde die Gabe von Aliskiren 300 mg verglichen mit der Gabe von Placebo zusätzlich zur Standardtherapie, die entweder einen Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder einen Angiotensin-Rezeptor-Blocker beinhaltete. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da

es unwahrscheinlich war, dass die Studienpatienten von der Behandlung mit Aliskiren profitieren. Die Studienergebnisse zeigten für den primären Endpunkt eine Hazard-Ratio von 1,11 zugunsten des Placebos (95% Konfidenzintervall: 1,00, 1,23, zweiseitiges $p=0,05$). Zusätzlich wurde im Vergleich zu Placebo unter Aliskiren eine erhöhte Inzidenz von unerwünschten Ereignissen beobachtet (37,9% versus 30,2%). Insbesondere gab es eine erhöhte Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen (14,0% versus 12,1%), Hyperkaliämien (38,9% versus 28,8%), Hypotonie-bedingten Ereignissen (19,7% versus 16,2%) und adjudizierten Schlaganfall-Endpunkten (3,4% versus 2,6%). Die erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen war größer bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Eine Wirkung von Aliskiren auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist derzeit nicht bekannt.

Derzeit sind keine Langzeitdaten zur Wirksamkeit von Aliskiren bei Patienten mit Herzinsuffizienz vorhanden (siehe Abschnitt 4.4).

Elektrokardiographie

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv kontrollierten Studie mit Standard- und Holter-EKG wurden keine Effekte auf das QT-Intervall beobachtet.

Amlodipin

Die Amlodipin-Komponente von Rasitrio hemmt den transmembranösen Einstrom von Kalziumionen in Herzmuskelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkt relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einer Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands und damit des Blutdrucks führt. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet.

Die Kontraktilität des Herzmuskels und der glatten Gefäßmuskulatur ist abhängig vom Einstrom extrazellulärer Kalziumionen in diese Zellen, der über spezifische Ionenkanäle erfolgt.

Nach Gabe therapeutischer Dosen an Patienten mit Hypertonie verursacht Amlodipin eine Vasodilatation, die zu einer Reduktion des Blutdrucks im Liegen und im Stehen führt. Diese Senkung des Blutdrucks führt bei chronischer Anwendung weder zu einer signifikanten Veränderung der Herzfrequenz noch der Plasma-Katecholamin-Spiegel.

Sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten korrelieren die Plasmakonzentrationen mit der Wirkung.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verlangsamung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne die Filtrationsfraktion zu verändern oder Proteinurie auszulösen.

Wie bei anderen Kalziumkanalblockern haben hämodynamische Messungen der Herzfunktion in Ruhe und während Belastung (oder Training) bei Amlodipin-behandelten Patienten mit normaler ventikulärer Funktion im Allgemeinen einen geringfügigen Anstieg des Herzindex ohne signifikante Beeinflussung von dP/dt oder des linksventrikulären enddiastolischen Drucks oder Volumens gezeigt. In hämodynamischen Studien zeigte Amlodipin im therapeutischen Dosisbereich keine negativ inotropen Effekte bei gesunden Tieren und Menschen, auch wenn bei Menschen gleichzeitig ein Beta-Blocker gegeben wurde.

Amlodipin verändert bei gesunden Tieren oder Menschen weder die Sinusknotenfunktion noch die atrioventrikuläre Überleitung. In klinischen Studien, in denen Amlodipin zusammen mit Beta-Blockern bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina pectoris gegeben wurde, wurden keine nachteiligen Wirkungen auf elektrokardiographische Parameter beobachtet.

Amlodipin hat vorteilhafte klinische Wirkungen bei Patienten mit chronischer stabiler Angina, vasospastischer Angina und angiographisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit gezeigt.

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Kalziumkanal-Blocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Anwendung bei Patienten mit Hypertonie

Es wurde eine „Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)“ genannte randomisierte, doppelblinde Morbiditäts-Mortalitäts-Studie zum Vergleich neuerer Therapieregime durchgeführt: Amlodipin 2,5-10 mg/Tag (Kalziumkanalblocker) oder Lisinopril 10-40 mg/Tag (ACE-Inhibitor) als First-Line-Therapien im Vergleich zum Regime mit dem Thiazid-Diuretikum Chlorthalidon 12,5-25 mg/Tag bei leichter bis mittlerer Hypertonie.

Insgesamt 33.357 hypertensive Patienten im Alter von 55 Jahren oder älter wurden randomisiert und wurden über durchschnittlich 4,9 Jahre nachverfolgt. Die Patienten hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese (>6 Monate vor Einschluss in die Studie) oder Dokumentation anderer atherosklerotischer Herzerkrankungen (insgesamt 51,5%), Typ-2-Diabetes (36,1%), HDL-Cholesterin <35 mg/dl oder <0,906 mmol/l (11,6%), mittels Elektrokardiogramm oder Elektrokardiographie diagnostizierte Linksherzhypertrophie (20,9%) oder waren aktive Zigarettenraucher (21,9%).

Primärer Endpunkt waren tödlich verlaufende koronare Herzkrankheit oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt als gemeinsamer Endpunkt. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim primären Endpunkt zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie: Risk Ratio (RR) 0,98, 95% KI (0,90-1,07) p=0,65. Bei den sekundären Endpunkten war die Inzidenz der Herzinsuffizienz (Bestandteil des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe signifikant höher als in der Chlorthalidon-Gruppe (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% KI [1,25-1,52] p<0,001). Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie RR 0,96, 95% KI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den Na⁺Cl⁻-Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkungsweise der Thiazide beruht auf einer Hemmung des Na⁺Cl⁻-Symports durch eine kompetitive Besetzung der Cl⁻-Bindungsstelle, wodurch die Elektrolytresorptionsmechanismen beeinflusst werden. Dadurch kommt es direkt zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in annähernd äquivalenten Mengen. Indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens mit anschließender Zunahme von Plasminogenaktivität und Aldosteronsekretion sowie einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Kaliumkonzentration im Serum.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rasitrio eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in essenzieller Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid-Kombination

Nach oraler Gabe einer Tablette der fixen Kombination von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid wurden Spitzenkonzentrationen von Aliskiren innerhalb von 1-2 Stunden, von Amlodipin innerhalb von 8 Stunden und von Hydrochlorothiazid innerhalb von 2-3 Stunden erreicht. Resorptionsrate und -ausmaß von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid nach Gabe einer

Fixkombinationstablette sind vergleichbar mit der Gabe der individuellen Darreichungsformen.

Die Ergebnisse einer Studie zum Nahrungsmiteleinfluss zeigten bei der Tablette mit der 300/10/25 mg-Fixkombination nach standardisierter fettreicher Mahlzeit, dass die Nahrung Resorptionsrate und –ausmaß in der Fixkombination in gleichem Maße verringert wie bei der Aliskiren-Monotherapie. Die Nahrung hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amlodipin oder Hydrochlorothiazid in der Fixkombinationstablette.

Aliskiren

Resorption

Nach oraler Resorption von Aliskiren werden die Spitzenkonzentrationen im Plasma nach 1-3 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Aliskiren beträgt etwa 2-3%. Sehr fettreiche Nahrung verringert die C_{\max} um 85% und die AUC um 70%. Im Steady-State verringert fettarme Nahrung bei hypertensiven Patienten die C_{\max} um 76% und die $AUC_{0-\tau}$ um 67%. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei einmal täglicher Verabreichung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erreicht und sind etwa doppelt so hoch wie die Werte nach der Initialdosis.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady State etwa 135 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Aliskiren weitgehend im extravaskulären Raum verteilt. Die Bindung von Aliskiren an Plasmaproteine ist mittelstark (47-51%) und konzentrationsunabhängig.

Biotransformation und Elimination

Die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa 40 Stunden (Bereich von 34-41 Stunden). Der größte Teil von Aliskiren wird unverändert in den Fäzes ausgeschieden (78%). Etwa 1,4% der oralen Gesamtdosis werden metabolisiert. Das für den Metabolismus verantwortliche Enzym ist CYP3A4. Etwa 0,6% der Dosis werden nach oraler Verabreichung im Urin gefunden. Die durchschnittliche Plasma-Clearance nach intravenöser Verabreichung beträgt etwa 9 l/h.

Linearität

Die Aliskiren-Exposition steigt mit zunehmender Dosis überproportional an. Nach Einmalgabe gilt im Dosisbereich von 75 bis 600 mg, dass eine Verdopplung der Dosis einen ca. 2,3- bzw. 2,6-fachen Anstieg der AUC und C_{\max} bewirkt. Im „Steady State“ kann die Nichtlinearität noch ausgeprägter sein. Mechanismen, die für die Abweichung von der Linearität verantwortlich sind, wurden nicht identifiziert. Ein möglicher Mechanismus ist die Sättigung von Transportern am Ort der Resorption oder der hepato biliären Ausscheidung.

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Studie von Aliskiren in 39 pädiatrischen hypertensiven Patienten (zwischen 6-17 Jahren), bei der Aliskiren als tägliche Dosis von 2 mg/kg oder 6 mg/kg als Granulat (3,125 mg/Tablette) gegeben wurde, waren die pharmakokinetischen Parameter ähnlich zu denen von Erwachsenen. Die vorhandenen Daten wiesen nicht darauf hin, dass Alter, Körpergewicht oder Geschlecht einen signifikanten Effekt auf die systemische Exposition von Aliskiren haben (siehe Abschnitt 4.2).

Amlodipin

Resorption

Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 6-12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde mit 64% bis 80% berechnet. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasma-Eiweiße gebunden sind.

Biotransformation und Elimination

Amlodipin wird in der Leber in hohem Maße (ca. 90%) zu inaktiven Metaboliten abgebaut, wobei 10% des ursprünglichen Amlodipin als unveränderte Substanz und 60% als Amlodipin-Metaboliten über den Urin ausgeschieden werden.

Die Elimination von Amlodipin erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 bis 50 Stunden. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Gabe über 7-8 Tage erreicht.

Linearität

Amlodipin zeigt innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs von 5 mg bis 10 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Hydrochlorothiazid

Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert (t_{\max} circa 2 Stunden).

Die gleichzeitige Einnahme von Nahrung hat, wenn überhaupt, wenig klinische Bedeutung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 70% nach oraler Gabe.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4-8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid wird an Serumproteine gebunden (40-70%), hauptsächlich an Serumalbumin. Im Verhältnis von ungefähr 3 zum Wert des Plasmaspiegels akkumuliert Hydrochlorothiazid auch in Erythrozyten.

Biotransformation und Elimination

Hydrochlorothiazid wird überwiegend als unveränderte Substanz ausgeschieden. Hydrochlorothiazid wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 6 bis 15 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ausgeschieden. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ist bei wiederholter Dosierung unverändert und die Akkumulation ist bei einmal täglicher Gabe minimal. Mehr als 95% der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.

Linearität

Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional.

Besondere Patientengruppen

Rasitrio ist eine wirksame, einmal tägliche Behandlung bei erwachsenen Patienten, unabhängig von Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Rasitrio kontraindiziert bei Patienten mit Anurie oder schweren Nierenfunktionsstörungen (GFR <30 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ermittelt. Nach einer Einzeldosis und im Steady State waren die relative AUC und C_{\max} für Aliskiren bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion zwischen 0,8- und 2-mal höher als bei gesunden Freiwilligen. Diese beobachteten Veränderungen korrelierten jedoch nicht mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich (Siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Aliskiren wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] <30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von

Aliskiren mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde auch an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Die Gabe einer Einzeldosis von 300 mg Aliskiren führte im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden zu sehr geringen Änderungen in der Pharmakokinetik von Aliskiren (Änderung der C_{max} weniger als 1,2-fach; Anstieg der AUC um bis zu 1,6-fach). Der Zeitpunkt der Hämodialyse änderte die Pharmakokinetik von Aliskiren bei den Patienten mit ESRD nicht signifikant. Daher ist bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD, bei denen eine Anwendung von Aliskiren als notwendig erachtet wird, keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch wird die Anwendung von Aliskiren bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst.

Wie für eine Substanz, die fast ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, zu erwarten, hat die Nierenfunktion einen wesentlichen Einfluss auf die Kinetik von Hydrochlorothiazid. Bei Niereninsuffizienz sind die mittleren Plasmaspiegel und die AUC von Hydrochlorothiazid erhöht und die Exkretionsrate in den Harn ist verringert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 3-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 8-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet.

Eingeschränkte Leberfunktion

Rasitrio ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren war bei Patienten mit leichten bis schweren Lebererkrankungen nicht signifikant beeinflusst. Daher ist bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich.

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60% erhöhten AUC. Daher ist bei Patienten mit Lebererkrankungen Vorsicht geboten.

Geriatrische Patienten

Es gibt keine Daten zur systemischen Verfügbarkeit bei geriatrischen Patienten nach Gabe von Rasitrio. Die AUC von Aliskiren ist nach alleiniger Gabe bei geriatrischen Menschen (>65 Jahre) um 50% höher als bei jungen Menschen. Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenkonzentration von Amlodipin ist bei älteren und jungen Patienten vergleichbar. Die Clearance von Amlodipin tendiert bei geriatrischen Patienten zur Verringerung mit entsprechender Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit. Daher wird besondere Vorsicht empfohlen, wenn Rasitrio Patienten im Alter von 65 Jahren und älter gegeben wird, und äußerste Vorsicht bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1).

Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen reduziert ist. Es gibt keine spezifischen Daten bezüglich der Wirkung von Hydrochlorothiazid bei älteren Patienten.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)

Die Pharmakokinetik von Rasitrio wurde nicht untersucht. Es wurde eine Studie zur Populationspharmakokinetik durchgeführt bei 74 hypertensiven Kindern im Alter von 1 bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren), die ein- oder zweimal täglich Amlodipin in Dosen zwischen 1,25 und 20 mg erhielten. Bei den Kindern

von 6 bis 12 Jahren und den Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren betrug die typische orale Clearance (CL/F) 22,5 bzw. 27,4 l/h bei den männlichen Patienten und 16,4 bzw. 21,3 l/h bei den weiblichen Patientinnen. Bezüglich der Exposition wurde eine breite Variabilität zwischen den Individuen beobachtet. Die berichteten Daten zu Kindern unter 6 Jahren sind begrenzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aliskiren/Hydrochlorothiazid und Aliskiren/Amlodipin

Mit Rasitrio selbst wurden keine nicht-klinischen Studien zur Toxikologie durchgeführt, da solche Studien mit den Einzelsubstanzen durchgeführt worden waren.

Die Toxizitätsprofile der Kombinationen Aliskiren/Hydrochlorothiazid und Aliskiren/Amlodipin wurden in präklinischen Studien gut charakterisiert. Beide Kombinationen wurden von Ratten allgemein gut vertragen. Die Ergebnisse von 2- und 13-wöchigen oralen Toxizitätsstudien stimmten mit denen für die Einzelsubstanzen überein.

Aliskiren

Das karzinogene Potenzial wurde in einer 2-jährigen Studie an Ratten und einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen untersucht. Es wurde kein karzinogenes Potenzial festgestellt. Ein Dickdarm-Adenom und ein Adenokarzinom im Blinddarm, aufgetreten bei Ratten unter einer Dosis von 1.500 mg/kg/Tag, waren statistisch nicht signifikant. Obwohl Aliskiren bekanntermaßen ein Irritationspotenzial aufweist, wurde die Sicherheitsgrenze, die für den Menschen im Lauf einer Studie an gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 300 mg ermittelt wurde als ausreichend bewertet und zwar im Vergleich zu einer 9- bis 11-fach höheren Konzentration im Stuhl oder der 6-fach höheren Schleimhautkonzentration, die bei einer Dosis von 250 mg/kg/Tag in der Kanzerogenitätsstudie an Ratten ermittelt wurde.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zur Mutagenität von Aliskiren zeigten keinerlei mutagenes Potenzial. Die Untersuchungen beinhalteten *In-vitro*-Tests mit Zellen von Bakterien und Säugetieren und *In-vivo*-Beurteilungen an Ratten.

In Studien zur Reproduktionstoxizität von Aliskiren traten unter einer Dosierung bis zu 600 mg/kg/Tag bei Ratten oder 100 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Hinweise auf eine embryofetale Toxizität oder Teratogenität auf. Die Fertilität sowie die prä- und postnatale Entwicklung wurden bei Ratten unter einer Dosierung bis zu 250 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt. Die Dosierung bei Ratten und Kaninchen führte zu systemischen Belastungen, die 1- bis 4- bzw. 5-mal höher waren als die maximale empfohlene Dosis für den Menschen (300 mg).

Sicherheitspharmakologische Studien zeigten keine Nebenwirkungen auf zentralnervöse, respiratorische oder kardiale Funktionen. Befunde in den Tierstudien zur Toxikologie bei wiederholter Anwendung standen in Übereinstimmung mit dem bekannten lokalen Irritationspotenzial oder den erwarteten pharmakologischen Effekten von Aliskiren.

Amlodipin

Die klinischen und nicht-klinischen Sicherheitsdaten für Amlodipin sind gut bekannt.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin

behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Hydrochlorothiazid

Präklinische Untersuchungen, die die Verabreichung von Hydrochlorothiazid beim Menschen stützen, umfassten *In-vitro*-Tests zur Genotoxizität sowie Studien zur Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential bei Nagern. Zu Hydrochlorothiazid sind umfassende klinische Daten verfügbar, die in den jeweiligen Abschnitten wiedergegeben werden.

Hydrochlorothiazid hatte keine ungünstigen Effekte auf die Fertilität bei Mäusen und Ratten beider Geschlechter in Studien, in denen diese Spezies vor der Paarung und während der Gestation über ihr Futter mit Dosen bis zu 100 bzw. 4 mg/kg/Tag exponiert wurden. Diese Dosen von Hydrochlorothiazid bei Mäusen und Ratten entsprechen der 19- bzw. 1,5-fachen maximal empfohlenen Dosis beim Menschen auf mg/m²-Basis (Die Berechnungen basieren auf einer oralen Dosis von 25 mg/Tag und einem 60-kg-Patienten).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Eisen(III)hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:
2 Jahre

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Blisterpackungen:
2 Jahre

PA/Alu/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:
18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:
Die Packungen enthalten 14, 28, 56 oder 98 Tabletten.

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Blisterpackungen:
Die Packungen enthalten 30 oder 90 Tabletten.

Die Packungen mit 56x1 Tablette sind perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Die Packungen mit perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen zu 98x1 (2 Packungen zu 49x1) Tablette sind Bündelpackungen.

PA/Alu/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:

Die Packungen enthalten 14, 28 oder 56 Tabletten.

Die Packungen mit 98 (2x49) Tabletten sind Bündelpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/025-036

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 22. November 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat), 10 mg Amlodipin (als Besilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellrote, ovale, konvexe Filmtablette mit abgeschägten Kanten und der Prägung „UIU“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rasitrio ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie als Ersatztherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit der gleichzeitigen Gabe von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, verabreicht in der gleichen Dosierung wie in der Kombinationstablette, ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Rasitrio beträgt täglich eine Tablette.

Patienten, die gleichzeitig Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid als separate Tabletten zur gleichen Tageszeit erhalten, können auf eine Tablette Rasitrio in der fixen Kombination in der gleichen Dosierung der Wirkstoffe umgestellt werden.

Die Fixkombination sollte nur gegeben werden, wenn sich ein dauerhaftes Ansprechen auf die gleichzeitig gegebenen Monopräparate nach Dosistitration gezeigt hat. Die Dosis sollte je nach Ansprechen des Patienten angepasst und individualisiert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Es gibt Hinweise für ein erhöhtes Risiko unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit Hypotonie bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter unter Therapie mit Rasitrio. Daher ist besondere Vorsicht angezeigt, wenn Rasitrio bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter angewendet wird.

Die empfohlene Anfangsdosierung von Aliskiren bei dieser Patientengruppe beträgt 150 mg. Bei der Mehrzahl der älteren Patienten werden keine klinisch bedeutsamen zusätzlichen Blutdrucksenkungen beobachtet, wenn die Dosierung auf 300 mg erhöht wird.

Ältere Patienten (75 Jahre und älter)

Es gibt nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter sollte auf Patienten beschränkt werden, deren Blutdruckkontrolle für die gleichzeitige Gabe der freien Kombination von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid ohne Sicherheitsbedenken, insbesondere im Hinblick auf eine Hypotonie, belegt ist. Größte Vorsicht einschließlich einer häufigeren Überprüfung des Blutdrucks wird empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 89-60 ml/min/1,73 m² bzw. 59-30 /min/1,73 m²) ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Rasitrio für die Anwendung bei Patienten mit Anurie und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Rasitrio mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) oder Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Rasitrio ist für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder Patienten mit progressiver Lebererkrankung ist Vorsicht bei der Gabe von Rasitrio angezeigt. Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosisempfehlungen für Amlodipin vor (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rasitrio bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas Wasser geschluckt werden. Rasitrio sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Rasitrio sollte nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, gegen andere Dihydropyridin-Derivate oder gegen andere Sulfonamid-Derivate.
- Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6).
- Anurie.
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriämie, Hyperkalzämie, symptomatische Hyperurikämie und therapieresistente Hypokaliämie.
- Schwere Leberinsuffizienz.
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Ciclosporin und Itraconazol, zwei hochpotenten P-Glykoprotein-(P-gp)-Inhibitoren, und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (z. B. Chinidin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern oder mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1).
- Schwere Hypotonie.

- Schock (einschließlich kardiogener Schock).
- Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (z. B. hochgradige Aortenstenose).
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Rasitrio abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei jedem antihypertensiven Arzneimittel kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die mit Rasitrio behandelt wurden, trat häufiger ein symptomatischer Blutdruckabfall auf als bei Patienten, die mit den Zweierkombinationen Aliskiren/Amlodipin, Aliskiren/Hydrochlorothiazid oder Amlodipin/Hydrochlorothiazid behandelt wurden.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid können bei Patienten auftreten, sind jedoch bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

Systemischer Lupus erythematoses

Es wurde berichtet, dass Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, einen systemischen Lupus erythematoses verschlechtern oder auslösen können.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden.

Doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bei prädisponierten Personen wurden Hypotonie, Synkopen, Schlaganfälle, Hyperkaliämien und Änderungen der Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) berichtet, insbesondere wenn Arzneimittel, die dieses System beeinflussen, kombiniert werden (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird eine doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Kombination von Aliskiren mit einem Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACEI) oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) nicht empfohlen. Falls eine kombinierte Anwendung unbedingt erforderlich wird, sollte eine engmaschige Überwachung von Blutdruck, Nierenfunktion und Elektrolytwerten erfolgen.

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Geriatrische Patienten im Alter von 65 Jahren und älter

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Rasitrio Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter gegeben wird. Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die mit Rasitrio behandelt wurden, trat häufiger ein symptomatischer Blutdruckabfall auf als bei Patienten, die mit den Zweierkombinationen Aliskiren/Amlodipin, Aliskiren/Hydrochlorothiazid oder Amlodipin/Hydrochlorothiazid behandelt wurden. Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter sind nach einer Behandlung mit Rasitrio anfälliger für Hypotonie-bedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).

Geriatrische Patienten im Alter von 75 Jahren und älter

Es gibt nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter. Größte Vorsicht einschließlich einer häufigeren Überprüfung des Blutdrucks wird empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).

Herzinsuffizienz

Kalziumkanal-Blocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Für Rasitrio liegen keine Daten zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.1).

Aliskiren sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Furosemid oder Torasemid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Risiko einer symptomatischen Hypotonie

Nach Einleitung der Behandlung mit Rasitrio könnte in den folgenden Fällen eine symptomatische Hypotonie auftreten:

- Bei Patienten mit ausgeprägtem Volumenmangel oder bei Patienten mit Salzverlust (z. B. Patienten, die hohe Diuretika-Dosen erhalten) oder
 - bei gleichzeitiger Anwendung von Aliskiren mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen.
- Der Volumen- oder Salzverlust ist vor der Verabreichung von Rasitrio auszugleichen, andernfalls sollte die Behandlung unter enger medizinischer Überwachung begonnen werden.

Störungen des Elektrolythaushaltes

Die Behandlung mit Rasitrio sollte nur nach Korrektur einer Hypokaliämie oder einer bestehenden Hypomagnesiämie erfolgen. Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hypokaliämie bewirken oder eine bereits vorbestehende Hypokaliämie verschlechtern. Thiazid-Diuretika sollten bei Patienten mit Zuständen, die mit erhöhtem Kaliumverlust einhergehen, zum Beispiel Nephropathien mit Salzverlust und prärenale (kardiogene) Einschränkung der Nierenfunktion, mit Vorsicht angewendet werden. Entwickelt sich eine Hypokaliämie während einer Hydrochlorothiazid-Therapie, sollte Rasitrio bis zur stabilen Korrektur des Kaliumgleichgewichts abgesetzt werden.

Während der Behandlung mit Thiazid-Diuretika kann eine Hypokaliämie auftreten. Das Hypokaliämierisiko ist höher bei Patienten mit Leberzirrhose, bei starker Diurese, unzureichender oraler Elektrolytzufuhr und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden oder adrenokortikotropem Hormon (ACTH) behandelt werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Umgekehrt wurden nach Markteinführung unter Aliskiren Anstiege des Serumkaliumspiegels beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen oder nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) noch verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.8).

Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischen Alkalose herbeiführen oder eine bestehende Hyponatriämie verschlechtern. Es wurde Hyponatriämie, begleitet von neurologischen Symptomen (Übelkeit, fortschreitende Desorientierung, Apathie), beobachtet. Eine Behandlung mit Hydrochlorothiazid sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyponatriämie begonnen werden. Falls sich eine schwere oder schnell einsetzende Hyponatriämie während der Therapie mit Rasitrio entwickelt, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung der Natriämie unterbrochen werden.

Alle Patienten, die mit Thiazid-Diuretika behandelt werden, sollten regelmäßig hinsichtlich eines Ungleichgewichts der Elektrolyte, speziell Kalium, Natrium und Magnesium, beobachtet werden.

Thiazide vermindern die Ausscheidung von Kalzium über den Urin und können zu einer intermittierenden und leichten Erhöhung des Kalziumspiegels im Serum führen, auch ohne dass

bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Rasitrio ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer bestehenden Hyperkalzämie angewendet werden. Rasitrio sollte abgesetzt werden, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Der Serumkalziumspiegel sollte während der Behandlung mit Thiaziden periodisch überwacht werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung von Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Rasitrio eine diuretikumbedingte Hyponatriämie reduzieren oder verhindern könnte. Ein Chloridmangel ist gewöhnlich schwach ausgeprägt und bedarf keiner Behandlung.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Thiazid-Diuretika können eine Azotämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auslösen. Wenn Rasitrio bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Elektrolyte einschließlich Kalium-, Kreatinin- und Harnsäurespiegel empfohlen. Es liegen keine Daten zu hypertensiven Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oder $1,70 \text{ mg/dl}$ bei Frauen und $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oder $2,00 \text{ mg/dl}$ bei Männern und/oder eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), Dialyse in der Vorgeschichte, nephrotischem Syndrom oder renovaskulärer Hypertonie vor. Rasitrio ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Wie andere Arzneimittel, die auf das RAAS einwirken, sollte auch Rasitrio bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer oder anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus, mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert. Ein nach Beendigung der Behandlung reversibles akutes Nierenversagen wurde nach Markteinführung bei Risikopatienten beobachtet, die Aliskiren erhielten. Für den Fall, dass irgendwelche Anzeichen eines Nierenversagens auftreten, sollte Aliskiren unverzüglich abgesetzt werden.

Es gibt keine Erfahrung hinsichtlich der Anwendung von Rasitrio bei Patienten, die sich kürzlich einer Nierentransplantation unterzogen haben. Daher ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Rasitrio ist bei hypertensiven Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder progressiver Lebererkrankung sollte Rasitrio mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte erhöht; Dosisempfehlungen bestehen nicht.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei allen anderen gefäßerweiternden Wirkstoffen sollte Amlodipin bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Metabolische und endokrine Wirkungen

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Harnsäure führen. Bei Diabetikern kann während einer Rasitrio-Therapie eine Dosisanpassung von Insulin oder von oralen

blutzuckersenkenden Arzneimitteln erforderlich sein. Die Anwendung von Rasitrio in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Rasitrio bei symptomatischer Hyperurikämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Hydrochlorothiazid kann aufgrund einer reduzierten Harnsäureclearance zu einem Anstieg des Serumspiegels der Harnsäure führen und eine Hyperurikämie auslösen oder verschlechtern sowie bei anfälligen Patienten Gicht auslösen.

Thiazide reduzieren die Kalziumausscheidung über den Harn und können so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumkalziums bewirken, ohne dass bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Rasitrio ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyperkalzämie eingesetzt werden. Rasitrio sollte abgesetzt werden, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Kalziumwerte im Serum sollten während einer Behandlung mit Thiaziden regelmäßig überwacht werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden, verdeckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Nierenarterienstenose

Für die Anwendung von Rasitrio bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei einer Einzelniere liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einwirken, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, einschließlich eines akuten Nierenversagens, wenn Patienten mit einer Nierenarterienstenose mit Aliskiren behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung beendet werden.

Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem

Anaphylaktische Reaktionen unter der Behandlung mit Aliskiren wurden nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, über Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), berichtet.

Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödem verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Markteinführung wurden Angioödem oder Angioödem-ähnliche Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einer Prädisposition für Überempfindlichkeit ist besondere Vorsicht erforderlich.

Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, während der Behandlung mit Aliskiren ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Daher ist bei Verschreibung von Aliskiren für Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte Vorsicht angezeigt. Diese Patienten sollten während der Behandlung, besonders zu Behandlungsbeginn, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn anaphylaktische Reaktionen oder ein Angioödem auftreten, muss Rasitrio unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Die Patienten sollten angewiesen werden, dem Arzt jedes Anzeichen, das auf allergische Reaktionen hinweist, insbesondere Atem- oder Schluckbeschwerden sowie Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen oder Zunge, zu berichten. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte

Adrenalin verabreicht werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege offenzuhalten.

Photosensibilität

Unter Thiazid-Diuretika wurde über Fälle von Photosensibilität berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung mit Rasitrio eine Lichtempfindlichkeit auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn dann die erneute Gabe eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Licht ausgesetzten Hautareale vor der Sonne oder vor künstlichen UVA-Strahlen zu schützen.

Akutes Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion, die zu einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom führte, in Verbindung gebracht. Die Symptome schließen ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen. Die primäre Maßnahme ist, Hydrochlorothiazid so rasch als möglich abzusetzen. Es kann erforderlich sein, eine umgehende medizinische oder operative Behandlung in Betracht zu ziehen, sollte der intraokulare Druck nicht kontrolliert werden können. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Informationen zu den Wechselwirkungen mit Rasitrio

Eine Analyse der Populationskinetik bei Patienten mit Hypertonie ergab keine Anzeichen für klinisch relevante Änderungen der Exposition (AUC) im Steady State und in der C_{\max} von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid im Vergleich zu den entsprechenden Behandlungen mit den Zweierkombinationen.

Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen: Die kaliumausschwemmende Wirkung von Hydrochlorothiazid wird durch die kaliumsparende Wirkung von Aliskiren abgeschwächt. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass dieser Effekt von Hydrochlorothiazid auf das Serumkalium durch andere Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen (z. B. andere kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxanzien, adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylate), verstärkt wird. Umgekehrt kann die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin-Natrium), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Arzneimittel, die durch eine Störung des Serumkaliums beeinflusst werden: Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen, wenn Rasitrio zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch Störungen des Serumkaliums beeinflusst werden (z. B. Digitalis-Glykoside, Antiarrhythmika).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer), Acetylsalicylsäure und nicht selektive NSAIDs: Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. NSAIDs können auch die diuretische und antihypertensive Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dehydrierte oder ältere Patienten) könnte die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Hydrochlorothiazid mit NSAIDs zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das üblicherweise reversibel ist, führen. Deshalb ist vor allem bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Rasitrio und NSAIDs Vorsicht geboten.

Informationen zu den Aliskiren-Wechselwirkungen

Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

- *Doppelte RAAS-Blockade*

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

- *Potente P-gp-Inhibitoren*

Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die C_{max} von Aliskiren 75 mg ungefähr um das ca. 2,5-Fache und die AUC ungefähr um das ca. 5-Fache erhöht. Die Zunahme könnte bei höheren Dosierungen von Aliskiren größer sein. Bei gesunden Probanden erhöhte Itraconazol (100 mg) die AUC und die C_{max} von Aliskiren (150 mg) um das 6,5- bzw. 5,8-Fache. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und potenten P-gp Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2)

- *Grapefruitsaft*

Die Gabe von Grapefruitsaft zusammen mit Aliskiren führte zu einer Abnahme der AUC und der C_{max} von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 150 mg führte zu einer 61%igen Abnahme der AUC von Aliskiren und die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 300 mg zu einer 38%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine durch Grapefruitsaft verursachte Hemmung der Aufnahme von Aliskiren aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch einen Polypeptid-vermittelten Transport von organischen Anionen erfolgt, zurückzuführen. Daher sollte Rasitrio wegen des Risikos eines Therapieversagens nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Vorsicht erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung

- *Wechselwirkungen mit P-gp*

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System. In einer klinischen Studie verringerte Rifampizin ein Induktor von P-gp, die Bioverfügbarkeit von Aliskiren um ungefähr 50%. Andere Induktoren von P-gp (Johanniskraut) könnten die Bioverfügbarkeit von Aliskiren verringern. Obwohl nicht für Aliskiren untersucht, ist bekannt, dass P-gp auch die Aufnahme verschiedenster Substanzen in das Gewebe kontrolliert und dass P-gp-Inhibitoren das „Gewebe-zu-Plasma-Konzentrationsverhältnis“ erhöhen können. Deshalb könnten P-gp-Inhibitoren die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Das Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen über P-gp hängt wahrscheinlich vom Ausmaß der Hemmung dieses Transporters ab.

- *Moderate P-gp-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg) bzw. Verapamil (240 mg) und Aliskiren (300 mg) führte zu einer Zunahme der AUC von Aliskiren um 76% bzw. 97%. Die Veränderung der Aliskiren-Plasmaspiegel bei Anwesenheit von Ketoconazol oder Verapamil liegt schätzungsweise in dem Bereich, der bei Verdoppelung der Aliskiren-Dosis erreicht würde. Aliskiren-Dosen von bis zu 600 mg, also das Doppelte der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis, erwiesen sich in kontrollierten klinischen Studien als gut verträglich. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Ketoconazol die gastrointestinale Resorption von Aliskiren fördert und die biliäre Exkretion vermindert. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit Ketoconazol, Verapamil oder anderen moderaten P-gp-Inhibitoren (Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) angewendet wird.

- *Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen*

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin), kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

- *Furosemid und Torasemid*

Die gleichzeitige orale Gabe von Aliskiren und Furosemid hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Aliskiren, reduzierte aber die Exposition gegenüber Furosemid um 20-30% (die Auswirkung von Aliskiren auf intramuskulär oder intravenös verabreichtes Furosemid wurde nicht untersucht). Mehrfache Gabe von Furosemid (60 mg/Tag) gemeinsam mit Aliskiren (300 mg/Tag) bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte während der ersten 4 Stunden zu einer Reduktion der Natriumausscheidung über den Harn und des Harnvolumens um 31% bzw. 24% im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Furosemid. Das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und 300 mg Aliskiren behandelt wurden (84,6 kg), war höher als das Gewicht der Patienten, die nur mit Furosemid behandelt wurden (83,4 kg). Kleinere Veränderungen der Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Furosemid wurde mit Aliskiren 300 mg/Tag beobachtet.

Die verfügbaren klinischen Daten zeigten nicht, dass nach gleichzeitiger Gabe mit Aliskiren höhere Dosen von Torasemid verwendet wurden. Es ist bekannt, dass die renale Ausscheidung von Torasemid durch organische Anionen-Transporter (OATs) vermittelt wird. Die Aliskiren-Ausscheidung über die Nieren ist minimal. Nach oraler Gabe wurden nur 0,6 % der Aliskiren-Dosis im Urin gefunden (siehe Abschnitt 5.2). Da jedoch gezeigt wurde, dass Aliskiren ein Substrat des organische Anionen transportierenden Polypeptids 1A2 (OATP1A2) ist (siehe Wechselwirkungen mit Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (OATP)), reduziert Aliskiren möglicherweise die Plasma-Exposition von Torasemid durch eine Beeinflussung des Resorptionsprozesses.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Aliskiren und oralem Furosemid oder Torasemid behandelt werden, wird daher empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid, Torasemid oder Aliskiren die Wirkung von Furosemid oder Torasemid zu überwachen, um Veränderungen des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und mögliche Zustände von Volumenüberlastung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

- *Warfarin*

Die Auswirkungen von Aliskiren auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurden nicht untersucht.

- *Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln*

Es wurde gezeigt, dass Nahrungsmittel (fettarm oder fettreich) die Aufnahme von Aliskiren deutlich verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Keine Wechselwirkungen

- Die in klinischen Pharmakokinetikstudien mit Aliskiren untersuchten Arzneistoffe umfassten Acenocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-mononitrat und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt.

- Bei gleichzeitiger Verabreichung von Aliskiren mit Metformin (↓28%), Amlodipin (↑29%) oder Cimetidin (↑19%) änderte sich die C_{max} oder AUC von Aliskiren um 20% bis 30%. Bei Verabreichung mit Atorvastatin stiegen AUC und C_{max} von Aliskiren im Steady-State um 50%. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Metformin oder Amlodipin. Daher ist weder für Aliskiren noch für diese gleichzeitig verabreichten Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.

- Die Bioverfügbarkeit von Digoxin und Verapamil kann durch Aliskiren leicht verringert werden.

- *Wechselwirkungen mit CYP450*

Aliskiren hemmt nicht die CYP450-Isoenzyme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A). Aliskiren führt nicht zur Induktion von CYP3A4. Deshalb kann angenommen werden, dass Aliskiren die systemische Exposition von Substanzen, die diese Enzyme hemmen, induzieren oder von ihnen abgebaut werden, nicht beeinflusst. Aliskiren wird nur geringfügig über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Deshalb sind Wechselwirkungen aufgrund einer Hemmung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen nicht zu erwarten. Allerdings beeinflussen CYP3A4-Inhibitoren häufig auch P-gp. Deshalb kann eine erhöhte Exposition gegenüber Aliskiren erwartet werden, wenn gleichzeitig CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden, die auch P-gp hemmen (siehe andere P-gp-Hinweise im Abschnitt 4.5).

- *Substrate oder schwache Inhibitoren von P-gp*

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Atenolol, Digoxin oder Cimetidin beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe mit Atorvastatin (80 mg) erhöhten sich für Aliskiren (300 mg) im Steady State AUC und C_{max} um 50%. In Tierversuchen wurde gezeigt, dass P-gp eine wesentliche Einflussgröße für die Bioverfügbarkeit von Aliskiren ist. Substanzen, die P-gp induzieren (Johanniskraut, Rifampicin), könnten daher die Bioverfügbarkeit von Aliskiren erniedrigen.

- *Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (OATP)*

Präklinische Studien zeigen, dass Aliskiren ein Substrat von organischen Anionen transportierenden Polypeptiden sein könnte. Deshalb besteht bei gleichzeitiger Verabreichung die Möglichkeit von Interaktionen zwischen OATP-Inhibitoren und Aliskiren (siehe Wechselwirkung mit Grapefruitsaft).

Informationen zu den Amlodipin-Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Amlodipin

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von

- *CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makroliden wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

- *CYP3A4-Induktoren*

Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.

- *Grapefruitsaft*

Die Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu erhöhten blutdrucksenkenden Effekten führt.

- *Dantrolen (Infusion)*

Im Tiermodell wird nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Wirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel

- Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin addiert sich zu den blutdrucksenkenden Wirkungen anderer Antihypertensiva.
- Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosierungen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin resultierte in einer 77%igen Erhöhung der Exposition von Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein. Es wird empfohlen die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich bei Patienten, die Amlodipin erhalten, zu reduzieren.

Keine Wechselwirkungen

- In klinischen Interaktionsstudien beeinflusste Amlodipin die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin nicht.

Informationen zu Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid

Bei gleichzeitiger Anwendung kann es zu einer Wechselwirkung zwischen den folgenden Arzneimitteln und Thiazid-Diuretika kommen:

Nicht empfohlen

- *Lithium*

Die renale Ausscheidung von Lithium wird durch Thiazide verringert, so dass das Risiko einer toxischen Wirkung von Lithium durch Hydrochlorothiazid erhöht wird. Die gleichzeitige Gabe von Lithium und Hydrochlorothiazid wird nicht empfohlen. Wenn diese Kombination erforderlich sein sollte, wird eine sorgfältige Überwachung des Serumlithiumspiegels während der gleichzeitigen Anwendung empfohlen.

Nötige Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung

- *Alkohol, Barbiturate oder Narkotika*

Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika mit Substanzen, die auch einen blutdrucksenkenden Effekt besitzen (z.B. durch Reduktion der Aktivität des Sympathikus oder direkte Vasodilatation) kann eine orthostatische Hypotonie verstärken.

- *Amantadin*

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.

- *Antidiabetika (z. B. Insulin und orale Antidiabetika)*

Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4). Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer möglicherweise durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, sollte Metformin mit Vorsicht angewendet werden.

- *Anticholinergika und andere Arzneimittel mit Einfluß auf die Darmmotilität*

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Im Gegensatz dazu wird angenommen, dass prokinetische Substanzen wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika verringern.

- *Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden*

Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfipyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

- *Arzneimittel, die Torsades de Pointes auslösen können*
Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden mit Arzneimitteln, die *Torsades des Pointes* auslösen können, im Speziellen Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarrhythmika und einige Antipsychotika.
- *Arzneimittel, die den Serum-Natrium-Spiegel beeinflussen*
Die hyponaträmische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika etc. verstärkt werden. Bei einer Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.
- *Betablocker und Diazoxid*
Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.
- *Ionenaustauscherharze*
Die Absorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wird durch Colestyramin oder Colestipol vermindert. Dies könnte in subtherapeutischen Effekten von Thiazid-Diuretika resultieren. Jedoch kann eine Staffelung der Dosen von Hydrochlorothiazid und Ionenaustauscherharzen bei Gabe von Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach der Gabe von Ionenaustauscherharzen diese Interaktion potentiell verringern.
- *Vitamin D und Kalziumsalze*
Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Kalziumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Kalzium-Spiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen Diuretika kann durch den Anstieg der tubulären Kalzium-Reabsorption zu einer Hyperkalzämie in Patienten führen, die für eine Hyperkalzämie empfänglich sind (z.B. Hyperparathyreoidismus, Malignität oder Vitamin-D-vermittelte Konditionen).
- *Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien*
Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.
- *Zytotoxische Substanzen*
Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Wirkstoffen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkungen verstärken.
- *Digoxin oder andere Digitalis-Glykoside*
Eine durch Thiazide ausgelöste Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten digitalisbedingter kardialer Arrhythmien begünstigen (siehe Abschnitt 4.4).
- *Methyldopa*
Es liegen vereinzelte Berichte über das Auftreten von hämolytischer Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa vor.
- *Jodhaltige Kontrastmittel*
Im Falle eines durch Diuretika ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.
- *Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)*
Hydrochlorothiazid kann die Reaktion auf Catecholamine, wie Noradrenalin, verringern. Die klinische Signifikanz dieser Wirkung ist unsicher und nicht ausreichend, um deren Anwendung auszuschließen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Ärzte, die Rasitrio verschreiben, sollten Frauen im gebärfähigen Alter über das potenzielle Risiko während der Schwangerschaft aufklären. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte auf eine geeignete antihypertensive Behandlung gewechselt werden, da Rasitrio bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht angewendet werden sollte.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Aliskiren bei Schwangeren vor. Aliskiren war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wurden mit schweren fetalen Missbildungen und neonatalen Todesfällen in Verbindung gebracht. Wie andere Arzneimittel mit direkter Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, sollte Aliskiren nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters angewendet werden und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Sicherheit von Amlodipin bei der menschlichen Schwangerschaft ist nicht belegt. Reproduktionsstudien an Ratten zeigten keine Toxizität, abgesehen von einer Verzögerung des Geburtstermins und einer Verlängerung der Dauer der Wehen bei Dosen, die 50-mal höher als die maximal empfohlene Dosis beim Menschen waren (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung während der Schwangerschaft wird nur empfohlen, wenn es keine sicherere Alternative gibt und die Krankheit selbst ein größeres Risiko für die Mutter und den Fetus darstellt.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Hydrochlorothiazid sollte bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie wegen des Risikos eines Plasmavolumenmangels und einer plazentaren Hypoperfusion ohne nützliche Wirkung auf den Verlauf der Erkrankungen nicht angewendet werden.

Hydrochlorothiazid sollte nicht zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Schwangeren angewendet werden, außer in Ausnahmefällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist.

Rasitrio sollte während des ersten Trimesters der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Während des zweiten und dritten Trimesters ist Rasitrio kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte Rasitrio dementsprechend so schnell wie möglich abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren und/oder Amlodipin in die Muttermilch übergehen. Aliskiren wird in die Milch von säugenden Ratten abgegeben.

Hydrochlorothiazid tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazide, die in hohen Dosen starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion verhindern.

Die Anwendung von Rasitrio während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen. Wenn Rasitrio während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität bei der Anwendung von Rasitrio vor.

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3). Die Fertilität von Ratten war bei Dosen von bis zu 250 mg/kg/Tag Aliskiren und 4 mg/kg/Tag Hydrochlorothiazid nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass bei Anwendung von Rasitrio gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

Amlodipin kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Wenn Patienten, die Amlodipin nehmen, an Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid-Kombination

Das im Folgenden beschriebene Sicherheitsprofil von Rasitrio beruht auf den klinischen Prüfungen, die mit Rasitrio durchgeführt wurden, und dem bekannten Sicherheitsprofil der Einzelbestandteile Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid. Die Informationen zur Sicherheit von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter sind begrenzt.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen beobachtet mit Rasitrio sind Hypotonie und Schwindel. Unerwünschte Wirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile von Rasitrio (Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid) berichtet wurden und in den entsprechenden Abschnitten der einzelnen Bestandteile angeführt sind, können auch unter Rasitrio auftreten.

Tabellarische Auflistung unerwünschter Wirkungen:

Die unerwünschten Wirkungen von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Informationen zu Rasitrio

Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Periphere Ödeme

Periphere Ödeme sind eine bekannte, dosisabhängige Nebenwirkung von Amlodipin und wurden in der Spontanerfassung auch bei der Behandlung mit Aliskiren berichtet. Die Häufigkeit peripherer Ödeme betrug in einer doppelt aktiv kontrollierten Kurzzeitstudie für Rasitrio 7,1% im Vergleich zu 8,0% für Aliskiren/Amlodipin, 4,1% für Amlodipin/Hydrochlorothiazid und 2,0% für Aliskiren/Hydrochlorothiazid als Zweierkombinationen.

In einer aktiv kontrollierten Kurzzeitstudie betrug die Häufigkeit aller Nebenwirkungen, die mit einem Blutdruckabfall in Verbindung gebracht werden könnten, 4,9% bei Rasitrio versus bis zu 3,7% bei den Zweierkombinationen. Bei Patienten ≥ 65 Jahre betrug die Häufigkeit 10,2% bei Rasitrio versus bis zu 5,4% bei den Zweierkombinationen.

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Bestandteilen

Andere unerwünschte Wirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile berichtet wurden, können auch unter Rasitrio auftreten, selbst wenn sie in klinischen Studien nicht beobachtet wurden.

Aliskiren

Schwerwiegende Nebenwirkungen schließen anaphylaktische Reaktionen und Angioödem ein, die nach Markteinführung berichtet wurden und selten auftreten können (weniger als 1 Fall pro 1.000 Patienten). Als häufigste Nebenwirkung tritt Diarrhö auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:

Die bekannten unerwünschten Ereignisse von Aliskiren sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt, wobei dieselben Beschreibungen wie vorher für die fixe Kombination verwendet werden.

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen
Herzerkrankungen	
Häufig	Schwindel
Gelegentlich	Palpitationen, periphere Ödeme
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Lebererkrankungen*, Ikterus, Hepatitis, Leberversagen**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und Reaktionen der Mundschleimhaut, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria
Selten	Angioödem, Erytheme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Akutes Nierenversagen, eingeschränkte Nierenfunktion
Untersuchungen	
Häufig	Hyperkaliämie
Gelegentlich	Anstieg der Leberenzyme
Selten	Abfall des Hämoglobins, Abfall des Hämatokrits, Anstieg des Blutkreatinins

* Einzelfälle von Lebererkrankungen mit klinischen Symptomen und Labornachweisen einer ausgeprägteren Leberfunktionsstörung.

** Einschließlich einem Fall von „fulminantem Leberversagen“, der nach der Markteinführung berichtet wurde und bei dem ein kausaler Zusammenhang mit Aliskiren nicht ausgeschlossen werden kann.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Während der Behandlung mit Aliskiren sind Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödeme aufgetreten.

In kontrollierten klinischen Studien traten während der Behandlung mit Aliskiren selten Angioödeme und Überempfindlichkeitsreaktionen auf, wobei die Rate vergleichbar mit derjenigen unter Placebo oder Vergleichspräparat war.

Fälle von Angioödemem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), wurden auch nach Markteinführung berichtet. Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödeme oder Symptome, die auf Angioödem hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödeme verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (ACEIs oder ARBs).

Nach Markteinführung wurden Fälle von Angioödemem oder Angioödem-ähnlichen Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen wurden auch nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Falls Anzeichen auftreten, die auf eine Überempfindlichkeitsreaktion/Angioödem hinweisen (insbesondere Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel), sollten die Patienten die Behandlung abbrechen und den Arzt kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

Arthralgien wurden nach Markteinführung beobachtet. In einigen Fällen traten sie als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion auf.

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Laboruntersuchungen: In kontrollierten klinischen Studien waren klinisch relevante Veränderungen von Standardlaborparametern gelegentlich mit der Verabreichung von Aliskiren assoziiert. In klinischen Studien an Patienten mit Hypertonie hatte Aliskiren keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf Gesamtcholesterin, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Nüchtrntriglyzeride, Nüchternblutglukose oder Harnsäure.

Hämoglobin und Hämatokrit: Es wurde ein geringgradiger Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit (mittlerer Abfall um etwa 0,05 mmol/l bzw. 0,16 Volumenprozent) beobachtet. Bei keinem Patienten wurde die Therapie aufgrund einer Anämie abgebrochen. Dieser Effekt wird auch bei anderen Arzneimitteln beobachtet, die auf das RAAS wirken, zum Beispiel bei ACEIs und ARBs.

Serumkalium: Unter Aliskiren wurden Anstiege des Serumkaliums beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die auf das RAAS wirken, oder von NSAIDs verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kinder und Jugendliche: Basierend auf einer begrenzten Menge an vorhandenen Sicherheitsdaten aus einer pharmakokinetischen Studie mit Aliskiren bei 39 hypertensiven Kindern zwischen 6-17 Jahren, ist zu erwarten, dass die Frequenz, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich wie bei hypertensiven Erwachsenen sind. Wie bei anderen RAAS-Hemmern sind Kopfschmerzen eine häufige Nebenwirkung bei Kindern, die mit Aliskiren behandelt wurden.

Amlodipin

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstzustände), Depression
Selten	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schläfrigkeit, Kopfschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung)
Gelegentlich	Tremor, Geschmacksstörung, Synkope, Hypästhesie, Parästhesie
Sehr selten	Hypertonie, periphere Neuropathie
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Sehstörungen (einschließlich Doppelsehen)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	
Häufig	Palpitationen
Sehr selten	Myokardinfarkt, Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Flush
Sehr selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Atemnot, Rhinitis
Sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Diarrhö und Obstipation), trockener Mund
Sehr selten	Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	Hepatitis, Ikterus, Anstieg der Leberenzyme (meist konsistent mit einer Cholestase)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Alopezie, Purpura, Entfärbung der Haut, verstärktes Schwitzen, Juckreiz, Hautausschlag, Exanthem
Sehr selten	Angioödem, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Photosensibilisierung
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Knöchelschwellung
Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Miktionsstörungen, nächtlicher Harndrang, häufigeres Wasserlassen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Impotenz, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Ödeme, Müdigkeit
Gelegentlich	Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein
Untersuchungen	
Gelegentlich	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

In Ausnahmefällen wurde ein extrapyramidales Syndrom berichtet.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wurde über viele Jahre häufig verschrieben, oft in höheren Dosen, als in Rasitrio enthalten. Über die folgenden Nebenwirkungen wurde bei Patienten berichtet, die mit Thiazid-Diuretika allein, einschließlich Hydrochlorothiazid, behandelt wurden:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura
Sehr selten	Agranulozytose, Knochenmarkdepression, hämolytische Anämie, Leukopenie
Nicht bekannt	Aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hypokaliämie
Häufig	Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie
Selten	Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Verschlechterung des diabetischen metabolischen Status
Sehr selten	Hypochlorämische Alkalose
Psychiatrische Erkrankungen	
Selten	Depression, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Selten	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien
Augenerkrankungen	
Selten	Sehstörungen
Nicht bekannt	Akutes Engwinkelglaukom
Herzerkrankungen	
Selten	Kardiale Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr selten	Atemnot (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Verminderter Appetit, leichte Übelkeit und Erbrechen
Selten	Abdominale Beschwerden, Verstopfung, Diarrhö
Sehr selten	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten	Intrahepatische Cholestase, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Urtikaria und andere Formen von Ausschlag
Selten	Photosensibilitätsreaktion
Sehr selten	Kutane Lupus-erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, nekrotisierende Vaskulitis und toxisch-epidermale Nekrolyse
Nicht bekannt	Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt	Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Nierenfunktionsstörungen, akute Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Impotenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Nicht bekannt	Asthenie, Fieber
Untersuchungen	
Sehr häufig	Anstieg von Cholesterin und Triglyzeriden
Selten	Glukosurie

4.9 Überdosierung

Symptome

Das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung von Rasitrio wäre ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt der Kombination von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid.

Für Aliskiren wäre das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren.

Bei Amlodipin deuten die vorhandenen Daten darauf hin, dass eine starke Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Eine ausgeprägte und möglicherweise persistierende systemische Hypotonie bis hin zum Schock mit tödlichem Ausgang wurde bei Amlodipin beschrieben.

Eine Überdosierung mit Hydrochlorothiazid geht mit einer Elektrolytverarmung (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratation als Folge einer übermäßigen Diurese einher. Die häufigsten Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Eine Hypokaliämie kann Muskelkrämpfe verursachen und/oder Herzrhythmusstörungen in Verbindung mit dem gleichzeitigen Gebrauch von Digitalis-Glykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika verstärken.

Behandlung

Sollte eine symptomatische Hypotonie mit Rasitrio auftreten, ist eine supportive Behandlung einzuleiten.

Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Amlodipin-Überdosierung erfordert eine aktive kardiovaskuläre Unterstützung einschließlich häufiger Monitorings der kardialen und respiratorischen Funktionen, Hochlage der Extremitäten sowie Beobachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung.

Ein Vasokonstriktor kann zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks hilfreich sein, vorausgesetzt, dass keine Kontraindikation für seine Anwendung besteht. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Umkehr der Effekte der Kalziumkanal-Blockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in manchen Fällen hilfreich sein. Es wurde gezeigt, dass bei gesunden Freiwilligen die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert.

Da Amlodipin stark an Proteine gebunden ist, ist eine Hämodialyse wahrscheinlich nicht von Nutzen.

In einer Studie an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD = End Stage Renal Disease) war die Clearance von Aliskiren gering (<2% der oralen Clearance). Daher ist die Dialyse nicht zur Behandlung einer Aliskiren-Überdosierung geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Stoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, Renin-Inhibitoren; ATC-Code: C09XA54

Rasitrio vereinigt drei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zu kontrollieren: Aliskiren gehört zur Klasse der direkten Renin-Inhibitoren, Amlodipin zur Klasse der Kalziumkanalblocker und Hydrochlorothiazid zur Klasse der Thiazid-Diuretika. In Kombination führen die konsolidierten Wirkungen der Hemmung

des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, der Kalziumkanal-vermittelten Vasodilatation und der Natriumchlorid-Ausscheidung zu einer Blutdrucksenkung in größerem Ausmaß als die entsprechenden Zweierkombinationen.

Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid-Kombination

Bei hypertensiven Patienten führte die einmal tägliche Gabe von Rasitrio zu klinisch bedeutsamen Senkungen sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks, die über das gesamte 24-Stunden-Intervall aufrechterhalten wurden. Die größere Blutdrucksenkung bei Rasitrio im Vergleich zu jeder Zweierkombination wurde in jeder Stunde innerhalb der 24-stündigen ambulanten Blutdrucküberwachung einschließlich der frühen Morgenstunden beobachtet.

Rasitrio wurde in einer doppelblinden, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie an 1.181 Patienten, von denen beim Ausgangswert 773 als mittelschwer hypertensiv (msSBP 160-180 mmHg) und 408 als schwer hypertensiv (msSBP >180mmHg) klassifiziert wurden, untersucht. Eine große Zahl der Patienten war übergewichtig (49%) und 14% der Gesamtpopulation hatten Diabetes. Während der ersten 4 Wochen der doppelblinden Behandlung erhielten die Patienten die Dreifach-Kombination Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid (HCTZ) zu 150/5/12,5 mg (N=308) oder eine der Zweierkombinationen Aliskiren/HCTZ zu 150/12,5 mg (N=295), Aliskiren/Amlodipin zu 150/5 mg (N=282) und Amlodipin/HCTZ zu 5/12,5 mg (N=295). Nach 4 Wochen wurden die Patienten für eine weitere 4-wöchige doppelblinde Behandlung auf 300/10/25 mg Aliskiren/Amlodipin/HCTZ, 300/25 mg Aliskiren/HCTZ, 300/10 mg Aliskiren/Amlodipin und 10/25 mg Amlodipin/HCTZ auftitriert.

In dieser Studie erzielte Rasitrio in der Dosierung 300/10/25 mg statistisch signifikante Blutdrucksenkungen von 37,9/20,6 mmHg (systolisch/diastolisch) vom Ausgangswert im Vergleich zu 31,4/18,0 mmHg mit der Kombination Aliskiren/Amlodipin (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg mit Aliskiren/Hydrochlorothiazid (300/25 mg) und 30,8/17,0 mmHg mit Amlodipin/Hydrochlorothiazid (10/25 mg) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie. Bei Patienten mit schwerer Hypertonie (SBP \geq 180 mmHg) betrug die Blutdrucksenkung vom Ausgangswert für Rasitrio 49,5/22,5 mmHg im Vergleich zu 38,1/17,6 mmHg mit der Zweierkombination Aliskiren/Amlodipin (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg mit Aliskiren/Hydrochlorothiazid (300/25 mg) und 39,9/17,8 mmHg mit Amlodipin/Hydrochlorothiazid (10/25 mg). In einer Untergruppe von 588 Patienten, in der Patienten >65 Jahren wenig und Patienten >75 Jahren fast gar nicht repräsentiert waren, erzielte die Kombination von Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid (300/10/25 mg) eine mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von 39,7/21,1 mmHg vom Ausgangswert im Vergleich zu 31,8/18,74 mmHg für Aliskiren/Amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg für Aliskiren/Hydrochlorothiazid (300/25 mg) und 29,2/16,4 mmHg für Amlodipin/Hydrochlorothiazid (10/25 mg) (Die Untergruppe besteht aus Patienten ohne Ausreißerergebnisse, definiert als Differenz von \geq 10 mmHg bei Ausgangswert oder Endpunkt für die systolischen Blutdruckwerte [SBP]). Die früheste Wirkung von Rasitrio wurde eine Woche nach Beginn der Behandlung beobachtet. Die blutdrucksenkende Wirkung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie war von Alter, Geschlecht, Rasse, Body-Mass-Index und mit Übergewicht assoziierten Erkrankungen (metabolisches Syndrom und Diabetes) unabhängig.

Rasitrio war mit einer signifikanten Reduktion der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) vom Ausgangswert verbunden (-34%), während die Zweierkombination von Amlodipin mit Hydrochlorothiazid die PRA erhöhte (+170%). Die klinischen Konsequenzen der unterschiedlichen Wirkungen auf die PRA sind zurzeit nicht bekannt.

In einer offenen 28- bis 54-wöchigen Sicherheitsstudie wurde die Wirksamkeit als sekundärer Endpunkt geprüft. Rasitrio in einer Dosis von 300/10/25 mg bewirkte durchschnittliche Blutdrucksenkungen von 37,3/21,8 mmHg (systolisch/diastolisch) über eine Behandlung von 28 bis 54 Wochen. Die Wirksamkeit von Rasitrio wurde über die Behandlungsdauer von einem Jahr ohne Wirksamkeitsverlust aufrechterhalten.

In einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten 36-wöchigen Studie an älteren Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg) nicht ausreichend kontrolliert war, wurde eine klinisch bedeutsame weitere Blutdrucksenkung am Endpunkt in Woche 36 bei Patienten, die Rasitrio in einer Dosierung von 300/10/25 mg erhielten, beobachtet (von Senkungen im msSBP/msDBP von 15,0/8,6 mmHg in Woche 22 bis zu Senkungen von 30,8/14,1 mmHg beim Endpunkt in Woche 36).

Rasitrio wurde an mehr als 1.155 Patienten in abgeschlossenen klinischen Prüfungen angewendet, darunter 182 Patienten über ein Jahr oder mehr. Die Behandlung mit Rasitrio in Dosen bis zu 300 mg/10 mg/25 mg wurde gut vertragen mit einer Gesamthäufigkeit der unerwünschten Ereignisse, die mit Ausnahme eines symptomatischen Blutdruckabfalls mit den entsprechenden Zweierkombinationen vergleichbar war. Die Häufigkeit aller unerwünschten Wirkungen, die mit einem Blutdruckabfall verbunden sein könnten, betrug in einer kontrollierten Kurzzeitstudie 4,9% bei Rasitrio gegenüber bis zu 3,7% bei den Zweierkombinationen. Bei Patienten \geq 65 Jahre lag die Häufigkeit bei 10,2% unter Rasitrio gegenüber bis zu 5,4% bei den Zweierkombinationen.

Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse zeigte keinen Zusammenhang mit Geschlecht, Alter (mit Ausnahme des symptomatischen Blutdruckabfalls), Body-Mass-Index, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit. Unerwünschte Ereignisse waren allgemein gering und von vorübergehender Natur. Es gibt nur sehr begrenzte Daten für Patienten im Alter $>$ 75 Jahre oder Patienten mit größeren kardiovaskulären Begleiterkrankungen. Bei 3,6% der Patienten, die mit Rasitrio behandelt wurden, wurde die Behandlung wegen einer klinischen Nebenwirkung abgebrochen, gegenüber 2,4% unter Aliskiren/Amlodipin, 0,7% unter Aliskiren/Hydrochlorothiazid und 0,7% unter Amlodipin/Hydrochlorothiazid.

Aliskiren

Aliskiren ist ein oral wirksamer, nicht peptidischer, potenter und selektiver direkter Inhibitor des humanen Renins.

Durch Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren das RAAS am Aktivierungspunkt. Dadurch wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I blockiert und die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel gesenkt. Während andere RAAS-Hemmer (ACEI und Angiotensin-II-Rezeptorblocker [ARB]) einen kompensatorischen Anstieg der Plasmareninaktivität (PRA) verursachen, nimmt die PRA bei Bluthochdruckpatienten durch die Behandlung mit Aliskiren um etwa 50 bis 80% ab. Bei der Kombination von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva wurden ähnliche Reduktionen gefunden. Die klinischen Implikationen der unterschiedlichen Wirkung auf die PRA sind derzeit nicht bekannt.

Hypertonie

Bei Bluthochdruckpatienten senkte Aliskiren bei einmal täglicher Gabe in Dosierungen von 150 mg und 300 mg den systolischen und diastolischen Blutdruck. Diese Wirkung hielt über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden an (die Wirkung bleibt am frühen Morgen erhalten). Bei einer Dosierung von 300 mg betrug das durchschnittliche „Peak-Trough“-Verhältnis für das diastolische Ansprechen bis zu 98%. 85 bis 90% des maximalen blutdrucksenkenden Effekts wurden nach 2 Wochen beobachtet. Die Blutdrucksenkung wurde während der Langzeitbehandlung aufrechterhalten und war unabhängig von Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit. Aliskiren wurde an 1.864 Patienten ab 65 Jahren und an 426 Patienten ab 75 Jahren untersucht.

In Monotherapiestudien mit Aliskiren zeigte sich, dass der blutdrucksenkende Effekt mit dem anderer Klassen von Antihypertensiva einschließlich ACEI und ARB vergleichbar war. Im Vergleich mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid - HCTZ) senkte 300 mg Aliskiren nach einer 12-wöchigen Behandlung den systolischen/diastolischen Blutdruck um 17,0/12,3 mmHg gegenüber 14,4/10,5 mmHg unter 25 mg HCTZ.

Es liegen Studien zur Kombinationstherapie vor, bei denen Aliskiren zusätzlich mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid, dem Kalziumkanal-Blocker Amlodipin und dem Beta-Blocker Atenolol gegeben wurde. Diese Kombinationen wurden gut vertragen. Aliskiren bewirkte einen additiven blutdrucksenkenden Effekt, wenn es zusammen mit Hydrochlorothiazid gegeben wurde.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Aliskiren-basierten Therapie wurde mit einer Ramipril-basierten Therapie in einer 9-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie an 901 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit essenzieller systolischer Hypertonie verglichen. Über 36 Wochen wurden 150 mg oder 300 mg Aliskiren pro Tag bzw. 5 mg oder 10 mg Ramipril pro Tag verabreicht mit einer optionalen add-on-Therapie mit Hydrochlorothiazid (12,5 mg oder 25 mg) in Woche 12, und Amlodipin (5 mg oder 10 mg) in Woche 22. Über einen Zeitraum von 12 Wochen senkte die Aliskiren-Monotherapie den systolischen/diastolischen Blutdruck um 14,0/5,1 mmHg, verglichen mit 11,6/3,6 mmHg für Ramipril. Dies bestätigt, dass Aliskiren bei den gewählten Dosierungen Ramipril nicht unterlegen ist. Die Unterschiede beim systolischen und diastolischen Blutdruck waren statistisch signifikant. Die Verträglichkeit war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, jedoch wurde Husten unter der Ramipril-Behandlung häufiger berichtet als unter der Aliskiren-Behandlung (14,2% vs. 4,4%), während Diarrhö häufiger unter Aliskiren- als unter Ramipril-Behandlung berichtet wurde (6,6% vs. 5,0%).

In einer 8-wöchigen Studie an 754 hypertensiven geriatrischen Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter und geriatrischen Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter (30% der Patienten) ergab die Behandlung mit Aliskiren in Dosierungen von 75 mg, 150 mg und 300 mg eine statistisch signifikant überlegene Blutdrucksenkung (sowohl systolisch als auch diastolisch) im Vergleich zu Placebo. Mit 300 mg Aliskiren wurden im Vergleich zu 150 mg Aliskiren keine zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen beobachtet. Alle drei Dosierungen wurden sowohl von den älteren als auch den sehr alten Patienten gut vertragen.

Bei den Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, gab es keine Hinweise auf eine „First-Dose“-Hypotonie oder einen Einfluss auf die Pulsfrequenz. Übermäßige Blutdrucksenkung trat gelegentlich (0,1%) bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie auf, die mit Aliskiren allein behandelt wurden. Hypotonie wurde auch gelegentlich ($<1\%$) während einer Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva beobachtet. Nach Absetzen der Behandlung kehrte der Blutdruck in einem Zeitraum von einigen Wochen schrittweise zum Ausgangswert zurück. Es gab keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt für Blutdruck oder PRA.

In einer 36-Wochen-Studie, in die 820 Patienten mit ischämischer linksventrikulären Funktionsstörungen eingeschlossen waren, wurden mit Aliskiren im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Basistherapie keine Änderungen des ventrikulären Remodellings, das durch das linksventrikuläre endsystolische Volumen bestimmt wurde, festgestellt.

Die kombinierte Rate von kardiovaskulären Todesfällen, Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz, erneutem Herzinfarkt, Schlaganfall und Reanimation nach plötzlichem Tod waren in der Aliskiren- und Placebogruppe vergleichbar. Jedoch gab es bei den Patienten, die Aliskiren erhielten, eine signifikant höhere Rate von Hyperkaliämien, Hypotonie und Nierenfunktionsstörungen im Vergleich zur Placebogruppe.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 8.606 Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (nachgewiesen durch Proteinurie und/oder GFR < 60 ml/min/1,73 m²) mit kardiovaskulärer oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung wurde Aliskiren hinsichtlich seines kardiovaskulären und/oder renalen Nutzens untersucht. Bei den meisten Patienten war der arterielle Blutdruck bei Studienbeginn gut kontrolliert. Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulären und renalen Komplikationen.

In dieser Studie wurde die Gabe von Aliskiren 300 mg verglichen mit der Gabe von Placebo zusätzlich zur Standardtherapie, die entweder einen Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder einen Angiotensin-Rezeptor-Blocker beinhaltete. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da

es unwahrscheinlich war, dass die Studienpatienten von der Behandlung mit Aliskiren profitieren. Die Studienergebnisse zeigten für den primären Endpunkt eine Hazard-Ratio von 1,11 zugunsten des Placebos (95% Konfidenzintervall: 1,00, 1,23, zweiseitiges $p=0,05$). Zusätzlich wurde im Vergleich zu Placebo unter Aliskiren eine erhöhte Inzidenz von unerwünschten Ereignissen beobachtet (37,9% versus 30,2%). Insbesondere gab es eine erhöhte Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen (14,0% versus 12,1%), Hyperkaliämien (38,9% versus 28,8%), Hypotonie-bedingten Ereignissen (19,7% versus 16,2%) und adjudizierten Schlaganfall-Endpunkten (3,4% versus 2,6%). Die erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen war größer bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Eine Wirkung von Aliskiren auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist derzeit nicht bekannt.

Derzeit sind keine Langzeitdaten zur Wirksamkeit von Aliskiren bei Patienten mit Herzinsuffizienz vorhanden (siehe Abschnitt 4.4).

Elektrokardiographie

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv kontrollierten Studie mit Standard- und Holter-EKG wurden keine Effekte auf das QT-Intervall beobachtet.

Amlodipin

Die Amlodipin-Komponente von Rasitrio hemmt den transmembranösen Einstrom von Kalziumionen in Herzmuskelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkt relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einer Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands und damit des Blutdrucks führt. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet.

Die Kontraktilität des Herzmuskels und der glatten Gefäßmuskulatur ist abhängig vom Einstrom extrazellulärer Kalziumionen in diese Zellen, der über spezifische Ionenkanäle erfolgt.

Nach Gabe therapeutischer Dosen an Patienten mit Hypertonie verursacht Amlodipin eine Vasodilatation, die zu einer Reduktion des Blutdrucks im Liegen und im Stehen führt. Diese Senkung des Blutdrucks führt bei chronischer Anwendung weder zu einer signifikanten Veränderung der Herzfrequenz noch der Plasma-Katecholamin-Spiegel.

Sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten korrelieren die Plasmakonzentrationen mit der Wirkung.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne die Filtrationsfraktion zu verändern oder Proteinurie auszulösen.

Wie bei anderen Kalziumkanalblockern haben hämodynamische Messungen der Herzfunktion in Ruhe und während Belastung (oder Training) bei Amlodipin-behandelten Patienten mit normaler ventikulärer Funktion im Allgemeinen einen geringfügigen Anstieg des Herzindex ohne signifikante Beeinflussung von dp/dt oder des linksventrikulären enddiastolischen Drucks oder Volumens gezeigt. In hämodynamischen Studien zeigte Amlodipin im therapeutischen Dosisbereich keine negativ inotropen Effekte bei gesunden Tieren und Menschen, auch wenn bei Menschen gleichzeitig ein Beta-Blocker gegeben wurde.

Amlodipin verändert bei gesunden Tieren oder Menschen weder die Sinusknotenfunktion noch die atrioventrikuläre Überleitung. In klinischen Studien, in denen Amlodipin zusammen mit Beta-Blockern bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina pectoris gegeben wurde, wurden keine nachteiligen Wirkungen auf elektrokardiographische Parameter beobachtet.

Amlodipin hat vorteilhafte klinische Wirkungen bei Patienten mit chronischer stabiler Angina, vasospastischer Angina und angiographisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit gezeigt.

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Kalziumkanal-Blocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Anwendung bei Patienten mit Hypertonie

Es wurde eine „Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)“ genannte randomisierte, doppelblinde Morbiditäts-Mortalitäts-Studie zum Vergleich neuerer Therapieregime durchgeführt: Amlodipin 2,5-10 mg/Tag (Kalziumkanalblocker) oder Lisinopril 10-40 mg/Tag (ACE-Inhibitor) als First-Line-Therapien im Vergleich zum Regime mit dem Thiazid-Diuretikum Chlorthalidon 12,5-25 mg/Tag bei leichter bis mittlerer Hypertonie.

Insgesamt 33.357 hypertensive Patienten im Alter von 55 Jahren oder älter wurden randomisiert und wurden über durchschnittlich 4,9 Jahre nachverfolgt. Die Patienten hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese (>6 Monate vor Einschluss in die Studie) oder Dokumentation anderer atherosklerotischer Herzerkrankungen (insgesamt 51,5%), Typ-2-Diabetes (36,1%), HDL-Cholesterin <35 mg/dl oder <0,906 mmol/l (11,6%), mittels Elektrokardiogramm oder Elektrokardiographie diagnostizierte Linksherzhypertrophie (20,9%) oder waren aktive Zigarettenraucher (21,9%).

Primärer Endpunkt waren tödlich verlaufende koronare Herzkrankheit oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt als gemeinsamer Endpunkt. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim primären Endpunkt zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie: Risk Ratio (RR) 0,98, 95% KI (0,90-1,07) p=0,65. Bei den sekundären Endpunkten war die Inzidenz der Herzinsuffizienz (Bestandteil des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe signifikant höher als in der Chlorthalidon-Gruppe (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% KI [1,25-1,52] p<0,001). Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie RR 0,96, 95% KI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den Na⁺Cl⁻-Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkungsweise der Thiazide beruht auf einer Hemmung des Na⁺Cl⁻-Symports durch eine kompetitive Besetzung der Cl⁻-Bindungsstelle, wodurch die Elektrolytresorptionsmechanismen beeinflusst werden. Dadurch kommt es direkt zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in annähernd äquivalenten Mengen. Indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens mit anschließender Zunahme von Plasminogenaktivität und Aldosteronsekretion sowie einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Kaliumkonzentration im Serum.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rasitrio eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in essenzieller Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid-Kombination

Nach oraler Gabe einer Tablette der fixen Kombination von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid wurden Spitzenkonzentrationen von Aliskiren innerhalb von 1-2 Stunden, von Amlodipin innerhalb von 8 Stunden und von Hydrochlorothiazid innerhalb von 2-3 Stunden erreicht. Resorptionsrate und -ausmaß von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid nach Gabe einer

Fixkombinationstablette sind vergleichbar mit der Gabe der individuellen Darreichungsformen.

Die Ergebnisse einer Studie zum Nahrungsmiteleinfluss zeigten bei der Tablette mit der 300/10/25 mg-Fixkombination nach standardisierter fettreicher Mahlzeit, dass die Nahrung Resorptionsrate und –ausmaß in der Fixkombination in gleichem Maße verringert wie bei der Aliskiren-Monotherapie. Die Nahrung hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amlodipin oder Hydrochlorothiazid in der Fixkombinationstablette.

Aliskiren

Resorption

Nach oraler Resorption von Aliskiren werden die Spitzenkonzentrationen im Plasma nach 1-3 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Aliskiren beträgt etwa 2-3%. Sehr fettreiche Nahrung verringert die C_{\max} um 85% und die AUC um 70%. Im Steady-State verringert fettarme Nahrung bei hypertensiven Patienten die C_{\max} um 76% und die $AUC_{0-\tau}$ um 67%. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei einmal täglicher Verabreichung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erreicht und sind etwa doppelt so hoch wie die Werte nach der Initialdosis.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady State etwa 135 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Aliskiren weitgehend im extravaskulären Raum verteilt. Die Bindung von Aliskiren an Plasmaproteine ist mittelstark (47-51%) und konzentrationsunabhängig.

Biotransformation und Elimination

Die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa 40 Stunden (Bereich von 34-41 Stunden). Der größte Teil von Aliskiren wird unverändert in den Fäzes ausgeschieden (78%). Etwa 1,4% der oralen Gesamtdosis werden metabolisiert. Das für den Metabolismus verantwortliche Enzym ist CYP3A4. Etwa 0,6% der Dosis werden nach oraler Verabreichung im Urin gefunden. Die durchschnittliche Plasma-Clearance nach intravenöser Verabreichung beträgt etwa 9 l/h.

Linearität

Die Aliskiren-Exposition steigt mit zunehmender Dosis überproportional an. Nach Einmalgabe gilt im Dosisbereich von 75 bis 600 mg, dass eine Verdopplung der Dosis einen ca. 2,3- bzw. 2,6-fachen Anstieg der AUC und C_{\max} bewirkt. Im „Steady State“ kann die Nichtlinearität noch ausgeprägter sein. Mechanismen, die für die Abweichung von der Linearität verantwortlich sind, wurden nicht identifiziert. Ein möglicher Mechanismus ist die Sättigung von Transportern am Ort der Resorption oder der hepato biliären Ausscheidung.

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Studie von Aliskiren in 39 pädiatrischen hypertensiven Patienten (zwischen 6-17 Jahren), bei der Aliskiren als tägliche Dosis von 2 mg/kg oder 6 mg/kg als Granulat (3,125 mg/Tablette) gegeben wurde, waren die pharmakokinetischen Parameter ähnlich zu denen von Erwachsenen. Die vorhandenen Daten wiesen nicht darauf hin, dass Alter, Körpergewicht oder Geschlecht einen signifikanten Effekt auf die systemische Exposition von Aliskiren haben (siehe Abschnitt 4.2).

Amlodipin

Resorption

Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 6-12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde mit 64% bis 80% berechnet. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasma-Eiweiße gebunden sind.

Biotransformation und Elimination

Amlodipin wird in der Leber in hohem Maße (ca. 90%) zu inaktiven Metaboliten abgebaut, wobei 10% des ursprünglichen Amlodipin als unveränderte Substanz und 60% als Amlodipin-Metaboliten über den Urin ausgeschieden werden.

Die Elimination von Amlodipin erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 bis 50 Stunden. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Gabe über 7-8 Tage erreicht.

Linearität

Amlodipin zeigt innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs von 5 mg bis 10 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Hydrochlorothiazid

Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert (t_{\max} circa 2 Stunden).

Die gleichzeitige Einnahme von Nahrung hat, wenn überhaupt, wenig klinische Bedeutung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 70% nach oraler Gabe.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4-8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid wird an Serumproteine gebunden (40-70%), hauptsächlich an Serumalbumin. Im Verhältnis von ungefähr 3 zum Wert des Plasmaspiegels akkumuliert Hydrochlorothiazid auch in Erythrozyten.

Biotransformation und Elimination

Hydrochlorothiazid wird überwiegend als unveränderte Substanz ausgeschieden. Hydrochlorothiazid wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 6 bis 15 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ausgeschieden. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ist bei wiederholter Dosierung unverändert und die Akkumulation ist bei einmal täglicher Gabe minimal. Mehr als 95% der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.

Linearität

Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional.

Besondere Patientengruppen

Rasitrio ist eine wirksame, einmal tägliche Behandlung bei erwachsenen Patienten, unabhängig von Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Rasitrio kontraindiziert bei Patienten mit Anurie oder schweren Nierenfunktionsstörungen (GFR <30 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ermittelt. Nach einer Einzeldosis und im Steady State waren die relative AUC und C_{\max} für Aliskiren bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion zwischen 0,8- und 2-mal höher als bei gesunden Freiwilligen. Diese beobachteten Veränderungen korrelierten jedoch nicht mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich (Siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Aliskiren wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] <30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von

Aliskiren mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde auch an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Die Gabe einer Einzeldosis von 300 mg Aliskiren führte im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden zu sehr geringen Änderungen in der Pharmakokinetik von Aliskiren (Änderung der C_{max} weniger als 1,2-fach; Anstieg der AUC um bis zu 1,6-fach). Der Zeitpunkt der Hämodialyse änderte die Pharmakokinetik von Aliskiren bei den Patienten mit ESRD nicht signifikant. Daher ist bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD, bei denen eine Anwendung von Aliskiren als notwendig erachtet wird, keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch wird die Anwendung von Aliskiren bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst.

Wie für eine Substanz, die fast ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, zu erwarten, hat die Nierenfunktion einen wesentlichen Einfluss auf die Kinetik von Hydrochlorothiazid. Bei Niereninsuffizienz sind die mittleren Plasmaspiegel und die AUC von Hydrochlorothiazid erhöht und die Exkretionsrate in den Harn ist verringert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 3-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 8-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet.

Eingeschränkte Leberfunktion

Rasitrio ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren war bei Patienten mit leichten bis schweren Lebererkrankungen nicht signifikant beeinflusst. Daher ist bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich.

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60% erhöhten AUC. Daher ist bei Patienten mit Lebererkrankungen Vorsicht geboten.

Geriatrische Patienten

Es gibt keine Daten zur systemischen Verfügbarkeit bei geriatrischen Patienten nach Gabe von Rasitrio. Die AUC von Aliskiren ist nach alleiniger Gabe bei geriatrischen Menschen (>65 Jahre) um 50% höher als bei jungen Menschen. Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenkonzentration von Amlodipin ist bei älteren und jungen Patienten vergleichbar. Die Clearance von Amlodipin tendiert bei geriatrischen Patienten zur Verringerung mit entsprechender Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit. Daher wird besondere Vorsicht empfohlen, wenn Rasitrio Patienten im Alter von 65 Jahren und älter gegeben wird, und äußerste Vorsicht bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1).

Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen reduziert ist. Es gibt keine spezifischen Daten bezüglich der Wirkung von Hydrochlorothiazid bei älteren Patienten.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)

Die Pharmakokinetik von Rasitrio wurde nicht untersucht. Es wurde eine Studie zur Populationspharmakokinetik durchgeführt bei 74 hypertensiven Kindern im Alter von 1 bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren), die ein- oder zweimal täglich Amlodipin in Dosen zwischen 1,25 und 20 mg erhielten. Bei den Kindern

von 6 bis 12 Jahren und den Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren betrug die typische orale Clearance (CL/F) 22,5 bzw. 27,4 l/h bei den männlichen Patienten und 16,4 bzw. 21,3 l/h bei den weiblichen Patientinnen. Bezüglich der Exposition wurde eine breite Variabilität zwischen den Individuen beobachtet. Die berichteten Daten zu Kindern unter 6 Jahren sind begrenzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aliskiren/Hydrochlorothiazid und Aliskiren/Amlodipin

Mit Rasitrio selbst wurden keine nicht-klinischen Studien zur Toxikologie durchgeführt, da solche Studien mit den Einzelsubstanzen durchgeführt worden waren.

Die Toxizitätsprofile der Kombinationen Aliskiren/Hydrochlorothiazid und Aliskiren/Amlodipin wurden in präklinischen Studien gut charakterisiert. Beide Kombinationen wurden von Ratten allgemein gut vertragen. Die Ergebnisse von 2- und 13-wöchigen oralen Toxizitätsstudien stimmten mit denen für die Einzelsubstanzen überein.

Aliskiren

Das karzinogene Potenzial wurde in einer 2-jährigen Studie an Ratten und einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen untersucht. Es wurde kein karzinogenes Potenzial festgestellt. Ein Dickdarm-Adenom und ein Adenokarzinom im Blinddarm, aufgetreten bei Ratten unter einer Dosis von 1.500 mg/kg/Tag, waren statistisch nicht signifikant. Obwohl Aliskiren bekanntermaßen ein Irritationspotenzial aufweist, wurde die Sicherheitsgrenze, die für den Menschen im Lauf einer Studie an gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 300 mg ermittelt wurde als ausreichend bewertet und zwar im Vergleich zu einer 9- bis 11-fach höheren Konzentration im Stuhl oder der 6-fach höheren Schleimhautkonzentration, die bei einer Dosis von 250 mg/kg/Tag in der Kanzerogenitätsstudie an Ratten ermittelt wurde.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zur Mutagenität von Aliskiren zeigten keinerlei mutagenes Potenzial. Die Untersuchungen beinhalteten *In-vitro*-Tests mit Zellen von Bakterien und Säugetieren und *In-vivo*-Beurteilungen an Ratten.

In Studien zur Reproduktionstoxizität von Aliskiren traten unter einer Dosierung bis zu 600 mg/kg/Tag bei Ratten oder 100 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Hinweise auf eine embryofetale Toxizität oder Teratogenität auf. Die Fertilität sowie die prä- und postnatale Entwicklung wurden bei Ratten unter einer Dosierung bis zu 250 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt. Die Dosierung bei Ratten und Kaninchen führte zu systemischen Belastungen, die 1- bis 4- bzw. 5-mal höher waren als die maximale empfohlene Dosis für den Menschen (300 mg).

Sicherheitspharmakologische Studien zeigten keine Nebenwirkungen auf zentralnervöse, respiratorische oder kardiale Funktionen. Befunde in den Tierstudien zur Toxikologie bei wiederholter Anwendung standen in Übereinstimmung mit dem bekannten lokalen Irritationspotenzial oder den erwarteten pharmakologischen Effekten von Aliskiren.

Amlodipin

Die klinischen und nicht-klinischen Sicherheitsdaten für Amlodipin sind gut bekannt.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin

behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Hydrochlorothiazid

Präklinische Untersuchungen, die die Verabreichung von Hydrochlorothiazid beim Menschen stützen, umfassten *In-vitro*-Tests zur Genotoxizität sowie Studien zur Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential bei Nagern. Zu Hydrochlorothiazid sind umfassende klinische Daten verfügbar, die in den jeweiligen Abschnitten wiedergegeben werden.

Hydrochlorothiazid hatte keine ungünstigen Effekte auf die Fertilität bei Mäusen und Ratten beider Geschlechter in Studien, in denen diese Spezies vor der Paarung und während der Gestation über ihr Futter mit Dosen bis zu 100 bzw. 4 mg/kg/Tag exponiert wurden. Diese Dosen von Hydrochlorothiazid bei Mäusen und Ratten entsprechen der 19- bzw. 1,5-fachen maximal empfohlenen Dosis beim Menschen auf mg/m²-Basis (Die Berechnungen basieren auf einer oralen Dosis von 25 mg/Tag und einem 60-kg-Patienten).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:
2 Jahre

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Blisterpackungen:
2 Jahre

PA/Alu/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:
18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:
Die Packungen enthalten 14, 28, 56 oder 98 Tabletten.

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Blisterpackungen:
Die Packungen enthalten 30 oder 90 Tabletten.

Die Packungen mit 56x1 Tablette sind perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Die Packungen mit perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen zu 98x1 (2 Packungen zu 49x1) Tablette sind Bündelpackungen.

PA/Alu/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:

Die Packungen enthalten 14, 28 oder 56 Tabletten.

Die Packungen mit 98 (2x49) Tabletten sind Bündelpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/037-048

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 22. November 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat), 10 mg Amlodipin (als Besilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Braune, ovale, konvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und der Prägung „NVR“ auf der einen und „VIV“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rasitrio ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie als Ersatztherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit der gleichzeitigen Gabe von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, verabreicht in der gleichen Dosierung wie in der Kombinationstablette, ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Rasitrio beträgt täglich eine Tablette.

Patienten, die gleichzeitig Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid als separate Tabletten zur gleichen Tageszeit erhalten, können auf eine Tablette Rasitrio in der fixen Kombination in der gleichen Dosierung der Wirkstoffe umgestellt werden.

Die Fixkombination sollte nur gegeben werden, wenn sich ein dauerhaftes Ansprechen auf die gleichzeitig gegebenen Monopräparate nach Dosistitration gezeigt hat. Die Dosis sollte je nach Ansprechen des Patienten angepasst und individualisiert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Es gibt Hinweise für ein erhöhtes Risiko unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit Hypotonie bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter unter Therapie mit Rasitrio. Daher ist besondere Vorsicht angezeigt, wenn Rasitrio bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter angewendet wird.

Die empfohlene Anfangsdosierung von Aliskiren bei dieser Patientengruppe beträgt 150 mg. Bei der Mehrzahl der älteren Patienten werden keine klinisch bedeutsamen zusätzlichen Blutdrucksenkungen beobachtet, wenn die Dosierung auf 300 mg erhöht wird.

Ältere Patienten (75 Jahre und älter)

Es gibt nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter sollte auf Patienten beschränkt werden, deren Blutdruckkontrolle für die gleichzeitige Gabe der freien Kombination von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid ohne Sicherheitsbedenken, insbesondere im Hinblick auf eine Hypotonie, belegt ist. Größte Vorsicht einschließlich einer häufigeren Überprüfung des Blutdrucks wird empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 89-60 ml/min/1,73 m² bzw. 59-30 /min/1,73 m²) ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Rasitrio für die Anwendung bei Patienten mit Anurie und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Rasitrio mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) oder Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Rasitrio ist für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder Patienten mit progressiver Lebererkrankung ist Vorsicht bei der Gabe von Rasitrio angezeigt. Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosisempfehlungen für Amlodipin vor (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rasitrio bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas Wasser geschluckt werden. Rasitrio sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Rasitrio sollte nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, gegen andere Dihydropyridin-Derivate oder gegen andere Sulfonamid-Derivate.
- Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6).
- Anurie.
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriämie, Hyperkalzämie, symptomatische Hyperurikämie und therapieresistente Hypokaliämie.
- Schwere Leberinsuffizienz.
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Ciclosporin und Itraconazol, zwei hochpotenten P-Glykoprotein-(P-gp)-Inhibitoren, und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (z. B. Chinidin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern oder mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1).
- Schwere Hypotonie.

- Schock (einschließlich kardiogener Schock).
- Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (z. B. hochgradige Aortenstenose).
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Rasitrio abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei jedem antihypertensiven Arzneimittel kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die mit Rasitrio behandelt wurden, trat häufiger ein symptomatischer Blutdruckabfall auf als bei Patienten, die mit den Zweierkombinationen Aliskiren/Amlodipin, Aliskiren/Hydrochlorothiazid oder Amlodipin/Hydrochlorothiazid behandelt wurden.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid können bei Patienten auftreten, sind jedoch bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

Systemischer Lupus erythematodes

Es wurde berichtet, dass Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, einen systemischen Lupus erythematodes verschlechtern oder auslösen können.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden.

Doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bei prädisponierten Personen wurden Hypotonie, Synkopen, Schlaganfälle, Hyperkaliämien und Änderungen der Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) berichtet, insbesondere wenn Arzneimittel, die dieses System beeinflussen, kombiniert werden (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird eine doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Kombination von Aliskiren mit einem Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACEI) oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) nicht empfohlen. Falls eine kombinierte Anwendung unbedingt erforderlich wird, sollte eine engmaschige Überwachung von Blutdruck, Nierenfunktion und Elektrolytwerten erfolgen.

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Geriatrische Patienten im Alter von 65 Jahren und älter

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Rasitrio Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter gegeben wird. Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die mit Rasitrio behandelt wurden, trat häufiger ein symptomatischer Blutdruckabfall auf als bei Patienten, die mit den Zweierkombinationen Aliskiren/Amlodipin, Aliskiren/Hydrochlorothiazid oder Amlodipin/Hydrochlorothiazid behandelt wurden. Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter sind nach einer Behandlung mit Rasitrio anfälliger für Hypotonie-bedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).

Geriatrische Patienten im Alter von 75 Jahren und älter

Es gibt nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter. Größte Vorsicht einschließlich einer häufigeren Überprüfung des Blutdrucks wird empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).

Herzinsuffizienz

Kalziumkanal-Blocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Für Rasitrio liegen keine Daten zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.1).

Aliskiren sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Furosemid oder Torasemid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Risiko einer symptomatischen Hypotonie

Nach Einleitung der Behandlung mit Rasitrio könnte in den folgenden Fällen eine symptomatische Hypotonie auftreten:

- Bei Patienten mit ausgeprägtem Volumenmangel oder bei Patienten mit Salzverlust (z. B. Patienten, die hohe Diuretika-Dosen erhalten) oder
 - bei gleichzeitiger Anwendung von Aliskiren mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen.
- Der Volumen- oder Salzverlust ist vor der Verabreichung von Rasitrio auszugleichen, andernfalls sollte die Behandlung unter enger medizinischer Überwachung begonnen werden.

Störungen des Elektrolythaushaltes

Die Behandlung mit Rasitrio sollte nur nach Korrektur einer Hypokaliämie oder einer bestehenden Hypomagnesiämie erfolgen. Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hypokaliämie bewirken oder eine bereits vorbestehende Hypokaliämie verschlechtern. Thiazid-Diuretika sollten bei Patienten mit Zuständen, die mit erhöhtem Kaliumverlust einhergehen, zum Beispiel Nephropathien mit Salzverlust und prärenale (kardiogene) Einschränkung der Nierenfunktion, mit Vorsicht angewendet werden. Entwickelt sich eine Hypokaliämie während einer Hydrochlorothiazid-Therapie, sollte Rasitrio bis zur stabilen Korrektur des Kaliumgleichgewichts abgesetzt werden.

Während der Behandlung mit Thiazid-Diuretika kann eine Hypokaliämie auftreten. Das Hypokaliämierisiko ist höher bei Patienten mit Leberzirrhose, bei starker Diurese, unzureichender oraler Elektrolytzufuhr und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden oder adrenokortikotropem Hormon (ACTH) behandelt werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Umgekehrt wurden nach Markteinführung unter Aliskiren Anstiege des Serumkaliumspiegels beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen oder nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) noch verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.8).

Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischen Alkalose herbeiführen oder eine bestehende Hyponatriämie verschlechtern. Es wurde Hyponatriämie, begleitet von neurologischen Symptomen (Übelkeit, fortschreitende Desorientierung, Apathie), beobachtet. Eine Behandlung mit Hydrochlorothiazid sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyponatriämie begonnen werden. Falls sich eine schwere oder schnell einsetzende Hyponatriämie während der Therapie mit Rasitrio entwickelt, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung der Natriämie unterbrochen werden.

Alle Patienten, die mit Thiazid-Diuretika behandelt werden, sollten regelmäßig hinsichtlich eines Ungleichgewichts der Elektrolyte, speziell Kalium, Natrium und Magnesium, beobachtet werden.

Thiazide vermindern die Ausscheidung von Kalzium über den Urin und können zu einer intermittierenden und leichten Erhöhung des Kalziumspiegels im Serum führen, auch ohne dass

bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Rasitrio ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer bestehenden Hyperkalzämie angewendet werden. Rasitrio sollte abgesetzt werden, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Der Serumkalziumspiegel sollte während der Behandlung mit Thiaziden periodisch überwacht werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung von Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Rasitrio eine diuretikumbedingte Hyponatriämie reduzieren oder verhindern könnte. Ein Chloridmangel ist gewöhnlich schwach ausgeprägt und bedarf keiner Behandlung.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Thiazid-Diuretika können eine Azotämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auslösen. Wenn Rasitrio bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Elektrolyte einschließlich Kalium-, Kreatinin- und Harnsäurespiegel empfohlen. Es liegen keine Daten zu hypertensiven Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oder $1,70 \text{ mg/dl}$ bei Frauen und $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oder $2,00 \text{ mg/dl}$ bei Männern und/oder eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), Dialyse in der Vorgeschichte, nephrotischem Syndrom oder renovaskulärer Hypertonie vor. Rasitrio ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Wie andere Arzneimittel, die auf das RAAS einwirken, sollte auch Rasitrio bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer oder anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus, mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert. Ein nach Beendigung der Behandlung reversibles akutes Nierenversagen wurde nach Markteinführung bei Risikopatienten beobachtet, die Aliskiren erhielten. Für den Fall, dass irgendwelche Anzeichen eines Nierenversagens auftreten, sollte Aliskiren unverzüglich abgesetzt werden.

Es gibt keine Erfahrung hinsichtlich der Anwendung von Rasitrio bei Patienten, die sich kürzlich einer Nierentransplantation unterzogen haben. Daher ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Rasitrio ist bei hypertensiven Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder progressiver Lebererkrankung sollte Rasitrio mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte erhöht; Dosisempfehlungen bestehen nicht.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei allen anderen gefäßerweiternden Wirkstoffen sollte Amlodipin bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Metabolische und endokrine Wirkungen

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Harnsäure führen. Bei Diabetikern kann während einer Rasitrio-Therapie eine Dosisanpassung von Insulin oder von oralen

blutzuckersenkenden Arzneimitteln erforderlich sein. Die Anwendung von Rasitrio in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Rasitrio bei symptomatischer Hyperurikämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Hydrochlorothiazid kann aufgrund einer reduzierten Harnsäureclearance zu einem Anstieg des Serumspiegels der Harnsäure führen und eine Hyperurikämie auslösen oder verschlechtern sowie bei anfälligen Patienten Gicht auslösen.

Thiazide reduzieren die Kalziumausscheidung über den Harn und können so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumkalziums bewirken, ohne dass bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Rasitrio ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyperkalzämie eingesetzt werden. Rasitrio sollte abgesetzt werden, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Kalziumwerte im Serum sollten während einer Behandlung mit Thiaziden regelmäßig überwacht werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden, verdeckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Nierenarterienstenose

Für die Anwendung von Rasitrio bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei einer Einzelniere liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einwirken, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, einschließlich eines akuten Nierenversagens, wenn Patienten mit einer Nierenarterienstenose mit Aliskiren behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung beendet werden.

Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem

Anaphylaktische Reaktionen unter der Behandlung mit Aliskiren wurden nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, über Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), berichtet.

Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödem verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Markteinführung wurden Angioödem oder Angioödem-ähnliche Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einer Prädisposition für Überempfindlichkeit ist besondere Vorsicht erforderlich.

Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, während der Behandlung mit Aliskiren ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Daher ist bei Verschreibung von Aliskiren für Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte Vorsicht angezeigt. Diese Patienten sollten während der Behandlung, besonders zu Behandlungsbeginn, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn anaphylaktische Reaktionen oder ein Angioödem auftreten, muss Rasitrio unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Die Patienten sollten angewiesen werden, dem Arzt jedes Anzeichen, das auf allergische Reaktionen hinweist, insbesondere Atem- oder Schluckbeschwerden sowie Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen oder Zunge, zu berichten. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte

Adrenalin verabreicht werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege offenzuhalten.

Photosensibilität

Unter Thiazid-Diuretika wurde über Fälle von Photosensibilität berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung mit Rasitrio eine Lichtempfindlichkeit auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn dann die erneute Gabe eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Licht ausgesetzten Hautareale vor der Sonne oder vor künstlichen UVA-Strahlen zu schützen.

Akutes Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion, die zu einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom führte, in Verbindung gebracht. Die Symptome schließen ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen. Die primäre Maßnahme ist, Hydrochlorothiazid so rasch als möglich abzusetzen. Es kann erforderlich sein, eine umgehende medizinische oder operative Behandlung in Betracht zu ziehen, sollte der intraokulare Druck nicht kontrolliert werden können. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Informationen zu den Wechselwirkungen mit Rasitrio

Eine Analyse der Populationskinetik bei Patienten mit Hypertonie ergab keine Anzeichen für klinisch relevante Änderungen der Exposition (AUC) im Steady State und in der C_{max} von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid im Vergleich zu den entsprechenden Behandlungen mit den Zweierkombinationen.

Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen: Die kaliumausschwemmende Wirkung von Hydrochlorothiazid wird durch die kaliumsparende Wirkung von Aliskiren abgeschwächt. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass dieser Effekt von Hydrochlorothiazid auf das Serumkalium durch andere Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen (z. B. andere kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxanzien, adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylate), verstärkt wird. Umgekehrt kann die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin-Natrium), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Arzneimittel, die durch eine Störung des Serumkaliums beeinflusst werden: Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen, wenn Rasitrio zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch Störungen des Serumkaliums beeinflusst werden (z. B. Digitalis-Glykoside, Antiarrhythmika).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer), Acetylsalicylsäure und nicht selektive NSAIDs: Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. NSAIDs können auch die diuretische und antihypertensive Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dehydrierte oder ältere Patienten) könnte die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Hydrochlorothiazid mit NSAIDs zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das üblicherweise reversibel ist, führen. Deshalb ist vor allem bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Rasitrio und NSAIDs Vorsicht geboten.

Informationen zu den Aliskiren-Wechselwirkungen

Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

- *Doppelte RAAS-Blockade*

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

- *Potente P-gp-Inhibitoren*

Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die C_{max} von Aliskiren 75 mg ungefähr um das ca. 2,5-Fache und die AUC ungefähr um das ca. 5-Fache erhöht. Die Zunahme könnte bei höheren Dosierungen von Aliskiren größer sein. Bei gesunden Probanden erhöhte Itraconazol (100 mg) die AUC und die C_{max} von Aliskiren (150 mg) um das 6,5- bzw. 5,8-Fache. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und potenten P-gp Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2)

- *Grapefruitsaft*

Die Gabe von Grapefruitsaft zusammen mit Aliskiren führte zu einer Abnahme der AUC und der C_{max} von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 150 mg führte zu einer 61%igen Abnahme der AUC von Aliskiren und die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 300 mg zu einer 38%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine durch Grapefruitsaft verursachte Hemmung der Aufnahme von Aliskiren aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch einen Polypeptid-vermittelten Transport von organischen Anionen erfolgt, zurückzuführen. Daher sollte Rasitrio wegen des Risikos eines Therapieversagens nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Vorsicht erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung

- *Wechselwirkungen mit P-gp*

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System. In einer klinischen Studie verringerte Rifampizin ein Induktor von P-gp, die Bioverfügbarkeit von Aliskiren um ungefähr 50%. Andere Induktoren von P-gp (Johanniskraut) könnten die Bioverfügbarkeit von Aliskiren verringern. Obwohl nicht für Aliskiren untersucht, ist bekannt, dass P-gp auch die Aufnahme verschiedenster Substanzen in das Gewebe kontrolliert und dass P-gp-Inhibitoren das „Gewebe-zu-Plasma-Konzentrationsverhältnis“ erhöhen können. Deshalb könnten P-gp-Inhibitoren die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Das Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen über P-gp hängt wahrscheinlich vom Ausmaß der Hemmung dieses Transporters ab.

- *Moderate P-gp-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg) bzw. Verapamil (240 mg) und Aliskiren (300 mg) führte zu einer Zunahme der AUC von Aliskiren um 76% bzw. 97%. Die Veränderung der Aliskiren-Plasmaspiegel bei Anwesenheit von Ketoconazol oder Verapamil liegt schätzungsweise in dem Bereich, der bei Verdoppelung der Aliskiren-Dosis erreicht würde. Aliskiren-Dosen von bis zu 600 mg, also das Doppelte der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis, erwiesen sich in kontrollierten klinischen Studien als gut verträglich. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Ketoconazol die gastrointestinale Resorption von Aliskiren fördert und die biliäre Exkretion vermindert. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit Ketoconazol, Verapamil oder anderen moderaten P-gp-Inhibitoren (Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) angewendet wird.

- *Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen*

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin), kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

- *Furosemid und Torasemid*

Die gleichzeitige orale Gabe von Aliskiren und Furosemid hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Aliskiren, reduzierte aber die Exposition gegenüber Furosemid um 20-30% (die Auswirkung von Aliskiren auf intramuskulär oder intravenös verabreichtes Furosemid wurde nicht untersucht). Mehrfache Gabe von Furosemid (60 mg/Tag) gemeinsam mit Aliskiren (300 mg/Tag) bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte während der ersten 4 Stunden zu einer Reduktion der Natriumausscheidung über den Harn und des Harnvolumens um 31% bzw. 24% im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Furosemid. Das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und 300 mg Aliskiren behandelt wurden (84,6 kg), war höher als das Gewicht der Patienten, die nur mit Furosemid behandelt wurden (83,4 kg). Kleinere Veränderungen der Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Furosemid wurde mit Aliskiren 300 mg/Tag beobachtet.

Die verfügbaren klinischen Daten zeigten nicht, dass nach gleichzeitiger Gabe mit Aliskiren höhere Dosen von Torasemid verwendet wurden. Es ist bekannt, dass die renale Ausscheidung von Torasemid durch organische Anionen-Transporter (OATs) vermittelt wird. Die Aliskiren-Ausscheidung über die Nieren ist minimal. Nach oraler Gabe wurden nur 0,6 % der Aliskiren-Dosis im Urin gefunden (siehe Abschnitt 5.2). Da jedoch gezeigt wurde, dass Aliskiren ein Substrat des organische Anionen transportierenden Polypeptids 1A2 (OATP1A2) ist (siehe Wechselwirkungen mit Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (OATP)), reduziert Aliskiren möglicherweise die Plasma-Exposition von Torasemid durch eine Beeinflussung des Resorptionsprozesses.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Aliskiren und oralem Furosemid oder Torasemid behandelt werden, wird daher empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid, Torasemid oder Aliskiren die Wirkung von Furosemid oder Torasemid zu überwachen, um Veränderungen des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und mögliche Zustände von Volumenüberlastung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

- *Warfarin*

Die Auswirkungen von Aliskiren auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurden nicht untersucht.

- *Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln*

Es wurde gezeigt, dass Nahrungsmittel (fettarm oder fettreich) die Aufnahme von Aliskiren deutlich verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Keine Wechselwirkungen

- Die in klinischen Pharmakokinetikstudien mit Aliskiren untersuchten Arzneistoffe umfassten Acenocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-mononitrat und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt.

- Bei gleichzeitiger Verabreichung von Aliskiren mit Metformin (↓28%), Amlodipin (↑29%) oder Cimetidin (↑19%) änderte sich die C_{max} oder AUC von Aliskiren um 20% bis 30%. Bei Verabreichung mit Atorvastatin stiegen AUC und C_{max} von Aliskiren im Steady-State um 50%. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Metformin oder Amlodipin. Daher ist weder für Aliskiren noch für diese gleichzeitig verabreichten Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.

- Die Bioverfügbarkeit von Digoxin und Verapamil kann durch Aliskiren leicht verringert werden.

- *Wechselwirkungen mit CYP450*

Aliskiren hemmt nicht die CYP450-Isoenzyme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A). Aliskiren führt nicht zur Induktion von CYP3A4. Deshalb kann angenommen werden, dass Aliskiren die systemische Exposition von Substanzen, die diese Enzyme hemmen, induzieren oder von ihnen abgebaut werden, nicht beeinflusst. Aliskiren wird nur geringfügig über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Deshalb sind Wechselwirkungen aufgrund einer Hemmung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen nicht zu erwarten. Allerdings beeinflussen CYP3A4-Inhibitoren häufig auch P-gp. Deshalb kann eine erhöhte Exposition gegenüber Aliskiren erwartet werden, wenn gleichzeitig CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden, die auch P-gp hemmen (siehe andere P-gp-Hinweise im Abschnitt 4.5).

- *Substrate oder schwache Inhibitoren von P-gp*

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Atenolol, Digoxin oder Cimetidin beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe mit Atorvastatin (80 mg) erhöhten sich für Aliskiren (300 mg) im Steady State AUC und C_{max} um 50%. In Tierversuchen wurde gezeigt, dass P-gp eine wesentliche Einflussgröße für die Bioverfügbarkeit von Aliskiren ist. Substanzen, die P-gp induzieren (Johanniskraut, Rifampicin), könnten daher die Bioverfügbarkeit von Aliskiren erniedrigen.

- *Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (OATP)*

Präklinische Studien zeigen, dass Aliskiren ein Substrat von organischen Anionen transportierenden Polypeptiden sein könnte. Deshalb besteht bei gleichzeitiger Verabreichung die Möglichkeit von Interaktionen zwischen OATP-Inhibitoren und Aliskiren (siehe Wechselwirkung mit Grapefruitsaft).

Informationen zu den Amlodipin-Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Amlodipin

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von

- *CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makroliden wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

- *CYP3A4-Induktoren*

Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.

- *Grapefruitsaft*

Die Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu erhöhten blutdrucksenkenden Effekten führt.

- *Dantrolen (Infusion)*

Im Tiermodell wird nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Wirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel

- Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin addiert sich zu den blutdrucksenkenden Wirkungen anderer Antihypertensiva.
- Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosierungen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin resultierte in einer 77%igen Erhöhung der Exposition von Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein. Es wird empfohlen die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich bei Patienten, die Amlodipin erhalten, zu reduzieren.

Keine Wechselwirkungen

- In klinischen Interaktionsstudien beeinflusste Amlodipin die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin nicht.

Informationen zu Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid

Bei gleichzeitiger Anwendung kann es zu einer Wechselwirkung zwischen den folgenden Arzneimitteln und Thiazid-Diuretika kommen:

Nicht empfohlen

- *Lithium*

Die renale Ausscheidung von Lithium wird durch Thiazide verringert, so dass das Risiko einer toxischen Wirkung von Lithium durch Hydrochlorothiazid erhöht wird. Die gleichzeitige Gabe von Lithium und Hydrochlorothiazid wird nicht empfohlen. Wenn diese Kombination erforderlich sein sollte, wird eine sorgfältige Überwachung des Serumlithiumspiegels während der gleichzeitigen Anwendung empfohlen.

Nötige Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung

- *Alkohol, Barbiturate oder Narkotika*

Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika mit Substanzen, die auch einen blutdrucksenkenden Effekt besitzen (z.B. durch Reduktion der Aktivität des Sympathikus oder direkte Vasodilatation) kann eine orthostatische Hypotonie verstärken.

- *Amantadin*

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.

- *Antidiabetika (z. B. Insulin und orale Antidiabetika)*

Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4). Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer möglicherweise durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, sollte Metformin mit Vorsicht angewendet werden.

- *Anticholinergika und andere Arzneimittel mit Einfluß auf die Darmmotilität*

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Im Gegensatz dazu wird angenommen, dass prokinetische Substanzen wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika verringern.

- *Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden*

Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfipyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

- *Arzneimittel, die Torsades de Pointes auslösen können*
Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden mit Arzneimitteln, die *Torsades des Pointes* auslösen können, im Speziellen Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarrhythmika und einige Antipsychotika.
- *Arzneimittel, die den Serum-Natrium-Spiegel beeinflussen*
Die hyponaträmische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika etc. verstärkt werden. Bei einer Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.
- *Betablocker und Diazoxid*
Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.
- *Ionenaustauscherharze*
Die Absorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wird durch Colestyramin oder Colestipol vermindert. Dies könnte in subtherapeutischen Effekten von Thiazid-Diuretika resultieren. Jedoch kann eine Staffelung der Dosen von Hydrochlorothiazid und Ionenaustauscherharzen bei Gabe von Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach der Gabe von Ionenaustauscherharzen diese Interaktion potentiell verringern.
- *Vitamin D und Kalziumsalze*
Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Kalziumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Kalzium-Spiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen Diuretika kann durch den Anstieg der tubulären Kalzium-Reabsorption zu einer Hyperkalzämie in Patienten führen, die für eine Hyperkalzämie empfänglich sind (z.B. Hyperparathyreoidismus, Malignität oder Vitamin-D-vermittelte Konditionen).
- *Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien*
Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.
- *Zytotoxische Substanzen*
Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Wirkstoffen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkungen verstärken.
- *Digoxin oder andere Digitalis-Glykoside*
Eine durch Thiazide ausgelöste Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten digitalisbedingter kardialer Arrhythmien begünstigen (siehe Abschnitt 4.4).
- *Methyldopa*
Es liegen vereinzelte Berichte über das Auftreten von hämolytischer Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa vor.
- *Jodhaltige Kontrastmittel*
Im Falle eines durch Diuretika ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.
- *Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)*
Hydrochlorothiazid kann die Reaktion auf Catecholamine, wie Noradrenalin, verringern. Die klinische Signifikanz dieser Wirkung ist unsicher und nicht ausreichend, um deren Anwendung auszuschließen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Ärzte, die Rasitrio verschreiben, sollten Frauen im gebärfähigen Alter über das potenzielle Risiko während der Schwangerschaft aufklären. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte auf eine geeignete antihypertensive Behandlung gewechselt werden, da Rasitrio bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht angewendet werden sollte.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Aliskiren bei Schwangeren vor. Aliskiren war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wurden mit schweren fetalen Missbildungen und neonatalen Todesfällen in Verbindung gebracht. Wie andere Arzneimittel mit direkter Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, sollte Aliskiren nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters angewendet werden und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Sicherheit von Amlodipin bei der menschlichen Schwangerschaft ist nicht belegt. Reproduktionsstudien an Ratten zeigten keine Toxizität, abgesehen von einer Verzögerung des Geburtstermins und einer Verlängerung der Dauer der Wehen bei Dosen, die 50-mal höher als die maximal empfohlene Dosis beim Menschen waren (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung während der Schwangerschaft wird nur empfohlen, wenn es keine sicherere Alternative gibt und die Krankheit selbst ein größeres Risiko für die Mutter und den Fetus darstellt.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Hydrochlorothiazid sollte bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie wegen des Risikos eines Plasmavolumenmangels und einer plazentaren Hypoperfusion ohne nützliche Wirkung auf den Verlauf der Erkrankungen nicht angewendet werden.

Hydrochlorothiazid sollte nicht zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Schwangeren angewendet werden, außer in Ausnahmefällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist.

Rasitrio sollte während des ersten Trimesters der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Während des zweiten und dritten Trimesters ist Rasitrio kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte Rasitrio dementsprechend so schnell wie möglich abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren und/oder Amlodipin in die Muttermilch übergehen. Aliskiren wird in die Milch von säugenden Ratten abgegeben.

Hydrochlorothiazid tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazide, die in hohen Dosen starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion verhindern.

Die Anwendung von Rasitrio während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen. Wenn Rasitrio während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität bei der Anwendung von Rasitrio vor.

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3). Die Fertilität von Ratten war bei Dosen von bis zu 250 mg/kg/Tag Aliskiren und 4 mg/kg/Tag Hydrochlorothiazid nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass bei Anwendung von Rasitrio gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

Amlodipin kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Wenn Patienten, die Amlodipin nehmen, an Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid-Kombination

Das im Folgenden beschriebene Sicherheitsprofil von Rasitrio beruht auf den klinischen Prüfungen, die mit Rasitrio durchgeführt wurden, und dem bekannten Sicherheitsprofil der Einzelbestandteile Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid. Die Informationen zur Sicherheit von Rasitrio bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter sind begrenzt.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen beobachtet mit Rasitrio sind Hypotonie und Schwindel. Unerwünschte Wirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile von Rasitrio (Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid) berichtet wurden und in den entsprechenden Abschnitten der einzelnen Bestandteile angeführt sind, können auch unter Rasitrio auftreten.

Tabellarische Auflistung unerwünschter Wirkungen:

Die unerwünschten Wirkungen von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Informationen zu Rasitrio

Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Periphere Ödeme

Periphere Ödeme sind eine bekannte, dosisabhängige Nebenwirkung von Amlodipin und wurden in der Spontanerfassung auch bei der Behandlung mit Aliskiren berichtet. Die Häufigkeit peripherer Ödeme betrug in einer doppelt aktiv kontrollierten Kurzzeitstudie für Rasitrio 7,1% im Vergleich zu 8,0% für Aliskiren/Amlodipin, 4,1% für Amlodipin/Hydrochlorothiazid und 2,0% für Aliskiren/Hydrochlorothiazid als Zweierkombinationen.

In einer aktiv kontrollierten Kurzzeitstudie betrug die Häufigkeit aller Nebenwirkungen, die mit einem Blutdruckabfall in Verbindung gebracht werden könnten, 4,9% bei Rasitrio versus bis zu 3,7% bei den Zweierkombinationen. Bei Patienten ≥ 65 Jahre betrug die Häufigkeit 10,2% bei Rasitrio versus bis zu 5,4% bei den Zweierkombinationen.

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Bestandteilen

Andere unerwünschte Wirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile berichtet wurden, können auch unter Rasitrio auftreten, selbst wenn sie in klinischen Studien nicht beobachtet wurden.

Aliskiren

Schwerwiegende Nebenwirkungen schließen anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme ein, die nach Markteinführung berichtet wurden und selten auftreten können (weniger als 1 Fall pro 1.000 Patienten). Als häufigste Nebenwirkung tritt Diarrhö auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:

Die bekannten unerwünschten Ereignisse von Aliskiren sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt, wobei dieselben Beschreibungen wie vorher für die fixe Kombination verwendet werden.

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen
Herzerkrankungen	
Häufig	Schwindel
Gelegentlich	Palpitationen, periphere Ödeme
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Lebererkrankungen*, Ikterus, Hepatitis, Leberversagen**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und Reaktionen der Mundschleimhaut, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria
Selten	Angioödeme, Erytheme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Akutes Nierenversagen, eingeschränkte Nierenfunktion
Untersuchungen	
Häufig	Hyperkaliämie
Gelegentlich	Anstieg der Leberenzyme
Selten	Abfall des Hämoglobins, Abfall des Hämatokrits, Anstieg des Blutkreatinins

* Einzelfälle von Lebererkrankungen mit klinischen Symptomen und Labornachweisen einer ausgeprägteren Leberfunktionsstörung.

** Einschließlich einem Fall von „fulminantem Leberversagen“, der nach der Markteinführung berichtet wurde und bei dem ein kausaler Zusammenhang mit Aliskiren nicht ausgeschlossen werden kann.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Während der Behandlung mit Aliskiren sind Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödeme aufgetreten.

In kontrollierten klinischen Studien traten während der Behandlung mit Aliskiren selten Angioödeme und Überempfindlichkeitsreaktionen auf, wobei die Rate vergleichbar mit derjenigen unter Placebo oder Vergleichspräparat war.

Fälle von Angioödemem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), wurden auch nach Markteinführung berichtet. Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödeme oder Symptome, die auf Angioödem hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödeme verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (ACEIs oder ARBs).

Nach Markteinführung wurden Fälle von Angioödemem oder Angioödem-ähnlichen Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen wurden auch nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Falls Anzeichen auftreten, die auf eine Überempfindlichkeitsreaktion/Angioödem hinweisen (insbesondere Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel), sollten die Patienten die Behandlung abbrechen und den Arzt kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

Arthralgien wurden nach Markteinführung beobachtet. In einigen Fällen traten sie als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion auf.

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Laboruntersuchungen: In kontrollierten klinischen Studien waren klinisch relevante Veränderungen von Standardlaborparametern gelegentlich mit der Verabreichung von Aliskiren assoziiert. In klinischen Studien an Patienten mit Hypertonie hatte Aliskiren keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf Gesamtcholesterin, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Nüchterntriglyzeride, Nüchtern glukose oder Harnsäure.

Hämoglobin und Hämatokrit: Es wurde ein geringgradiger Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit (mittlerer Abfall um etwa 0,05 mmol/l bzw. 0,16 Volumenprozent) beobachtet. Bei keinem Patienten wurde die Therapie aufgrund einer Anämie abgebrochen. Dieser Effekt wird auch bei anderen Arzneimitteln beobachtet, die auf das RAAS wirken, zum Beispiel bei ACEIs und ARBs.

Serumkalium: Unter Aliskiren wurden Anstiege des Serumkaliums beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die auf das RAAS wirken, oder von NSAIDs verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kinder und Jugendliche: Basierend auf einer begrenzten Menge an vorhandenen Sicherheitsdaten aus einer pharmakokinetischen Studie mit Aliskiren bei 39 hypertensiven Kindern zwischen 6-17 Jahren, ist zu erwarten, dass die Frequenz, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich wie bei hypertensiven Erwachsenen sind. Wie bei anderen RAAS-Hemmern sind Kopfschmerzen eine häufige Nebenwirkung bei Kindern, die mit Aliskiren behandelt wurden.

Amlodipin

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstzustände), Depression
Selten	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schläfrigkeit, Kopfschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung)
Gelegentlich	Tremor, Geschmacksstörung, Synkope, Hypästhesie, Parästhesie
Sehr selten	Hypertonie, periphere Neuropathie
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Sehstörungen (einschließlich Doppelsehen)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	
Häufig	Palpitationen
Sehr selten	Myokardinfarkt, Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Flush
Sehr selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Atemnot, Rhinitis
Sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Diarrhö und Obstipation), trockener Mund
Sehr selten	Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	Hepatitis, Ikterus, Anstieg der Leberenzyme (meist konsistent mit einer Cholestase)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Alopezie, Purpura, Entfärbung der Haut, verstärktes Schwitzen, Juckreiz, Hautausschlag, Exanthem
Sehr selten	Angioödem, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Photosensibilisierung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Knöchelschwellung
Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Miktionsstörungen, nächtlicher Harndrang, häufigeres Wasserlassen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Impotenz, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Ödeme, Müdigkeit
Gelegentlich	Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein
Untersuchungen	
Gelegentlich	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

In Ausnahmefällen wurde ein extrapyramidales Syndrom berichtet.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wurde über viele Jahre häufig verschrieben, oft in höheren Dosen, als in Rasitrio enthalten. Über die folgenden Nebenwirkungen wurde bei Patienten berichtet, die mit Thiazid-Diuretika allein, einschließlich Hydrochlorothiazid, behandelt wurden:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura
Sehr selten	Agranulozytose, Knochenmarkdepression, hämolytische Anämie, Leukopenie
Nicht bekannt	Aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hypokaliämie
Häufig	Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie
Selten	Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Verschlechterung des diabetischen metabolischen Status
Sehr selten	Hypochlorämische Alkalose
Psychiatrische Erkrankungen	
Selten	Depression, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Selten	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien
Augenerkrankungen	
Selten	Sehstörungen
Nicht bekannt	Akutes Engwinkelglaukom
Herzerkrankungen	
Selten	Kardiale Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr selten	Atemnot (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Verminderter Appetit, leichte Übelkeit und Erbrechen
Selten	Abdominale Beschwerden, Verstopfung, Diarrhö
Sehr selten	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten	Intrahepatische Cholestase, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Urtikaria und andere Formen von Ausschlag
Selten	Photosensibilitätsreaktion
Sehr selten	Kutane Lupus-erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, nekrotisierende Vaskulitis und toxisch-epidermale Nekrolyse
Nicht bekannt	Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt	Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Nierenfunktionsstörungen, akute Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Impotenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Nicht bekannt	Asthenie, Fieber
Untersuchungen	
Sehr häufig	Anstieg von Cholesterin und Triglyzeriden
Selten	Glukosurie

4.9 Überdosierung

Symptome

Das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung von Rasitrio wäre ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt der Kombination von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid.

Für Aliskiren wäre das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren.

Bei Amlodipin deuten die vorhandenen Daten darauf hin, dass eine starke Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Eine ausgeprägte und möglicherweise persistierende systemische Hypotonie bis hin zum Schock mit tödlichem Ausgang wurde bei Amlodipin beschrieben.

Eine Überdosierung mit Hydrochlorothiazid geht mit einer Elektrolytverarmung (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratation als Folge einer übermäßigen Diurese einher. Die häufigsten Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Eine Hypokaliämie kann Muskelkrämpfe verursachen und/oder Herzrhythmusstörungen in Verbindung mit dem gleichzeitigen Gebrauch von Digitalis-Glykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika verstärken.

Behandlung

Sollte eine symptomatische Hypotonie mit Rasitrio auftreten, ist eine supportive Behandlung einzuleiten.

Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Amlodipin-Überdosierung erfordert eine aktive kardiovaskuläre Unterstützung einschließlich häufiger Monitorings der kardialen und respiratorischen Funktionen, Hochlage der Extremitäten sowie Beobachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung.

Ein Vasokonstriktor kann zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks hilfreich sein, vorausgesetzt, dass keine Kontraindikation für seine Anwendung besteht. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Umkehr der Effekte der Kalziumkanal-Blockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in manchen Fällen hilfreich sein. Es wurde gezeigt, dass bei gesunden Freiwilligen die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert.

Da Amlodipin stark an Proteine gebunden ist, ist eine Hämodialyse wahrscheinlich nicht von Nutzen.

In einer Studie an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD = End Stage Renal Disease) war die Clearance von Aliskiren gering (<2% der oralen Clearance). Daher ist die Dialyse nicht zur Behandlung einer Aliskiren-Überdosierung geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Stoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, Renin-Inhibitoren; ATC-Code: C09XA54

Rasitrio vereinigt drei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zu kontrollieren: Aliskiren gehört zur Klasse der direkten Renin-Inhibitoren, Amlodipin zur Klasse der Kalziumkanalblocker und Hydrochlorothiazid zur Klasse der Thiazid-Diuretika. In Kombination führen die konsolidierten Wirkungen der Hemmung

des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, der Kalziumkanal-vermittelten Vasodilatation und der Natriumchlorid-Ausscheidung zu einer Blutdrucksenkung in größerem Ausmaß als die entsprechenden Zweierkombinationen.

Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid-Kombination

Bei hypertensiven Patienten führte die einmal tägliche Gabe von Rasitrio zu klinisch bedeutsamen Senkungen sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks, die über das gesamte 24-Stunden-Intervall aufrechterhalten wurden. Die größere Blutdrucksenkung bei Rasitrio im Vergleich zu jeder Zweierkombination wurde in jeder Stunde innerhalb der 24-stündigen ambulanten Blutdrucküberwachung einschließlich der frühen Morgenstunden beobachtet.

Rasitrio wurde in einer doppelblinden, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie an 1.181 Patienten, von denen beim Ausgangswert 773 als mittelschwer hypertensiv (msSBP 160-180 mmHg) und 408 als schwer hypertensiv (msSBP >180mmHg) klassifiziert wurden, untersucht. Eine große Zahl der Patienten war übergewichtig (49%) und 14% der Gesamtpopulation hatten Diabetes. Während der ersten 4 Wochen der doppelblinden Behandlung erhielten die Patienten die Dreifach-Kombination Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid (HCTZ) zu 150/5/12,5 mg (N=308) oder eine der Zweierkombinationen Aliskiren/HCTZ zu 150/12,5 mg (N=295), Aliskiren/Amlodipin zu 150/5 mg (N=282) und Amlodipin/HCTZ zu 5/12,5 mg (N=295). Nach 4 Wochen wurden die Patienten für eine weitere 4-wöchige doppelblinde Behandlung auf 300/10/25 mg Aliskiren/Amlodipin/HCTZ, 300/25 mg Aliskiren/HCTZ, 300/10 mg Aliskiren/Amlodipin und 10/25 mg Amlodipin/HCTZ auftitriert.

In dieser Studie erzielte Rasitrio in der Dosierung 300/10/25 mg statistisch signifikante Blutdrucksenkungen von 37,9/20,6 mmHg (systolisch/diastolisch) vom Ausgangswert im Vergleich zu 31,4/18,0 mmHg mit der Kombination Aliskiren/Amlodipin (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg mit Aliskiren/Hydrochlorothiazid (300/25 mg) und 30,8/17,0 mmHg mit Amlodipin/Hydrochlorothiazid (10/25 mg) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie. Bei Patienten mit schwerer Hypertonie (SBP \geq 180 mmHg) betrug die Blutdrucksenkung vom Ausgangswert für Rasitrio 49,5/22,5 mmHg im Vergleich zu 38,1/17,6 mmHg mit der Zweierkombination Aliskiren/Amlodipin (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg mit Aliskiren/Hydrochlorothiazid (300/25 mg) und 39,9/17,8 mmHg mit Amlodipin/Hydrochlorothiazid (10/25 mg). In einer Untergruppe von 588 Patienten, in der Patienten >65 Jahren wenig und Patienten >75 Jahren fast gar nicht repräsentiert waren, erzielte die Kombination von Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid (300/10/25 mg) eine mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von 39,7/21,1 mmHg vom Ausgangswert im Vergleich zu 31,8/18,74 mmHg für Aliskiren/Amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg für Aliskiren/Hydrochlorothiazid (300/25 mg) und 29,2/16,4 mmHg für Amlodipin/Hydrochlorothiazid (10/25 mg) (Die Untergruppe besteht aus Patienten ohne Ausreißerergebnisse, definiert als Differenz von \geq 10 mmHg bei Ausgangswert oder Endpunkt für die systolischen Blutdruckwerte [SBP]). Die früheste Wirkung von Rasitrio wurde eine Woche nach Beginn der Behandlung beobachtet. Die blutdrucksenkende Wirkung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie war von Alter, Geschlecht, Rasse, Body-Mass-Index und mit Übergewicht assoziierten Erkrankungen (metabolisches Syndrom und Diabetes) unabhängig.

Rasitrio war mit einer signifikanten Reduktion der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) vom Ausgangswert verbunden (-34%), während die Zweierkombination von Amlodipin mit Hydrochlorothiazid die PRA erhöhte (+170%). Die klinischen Konsequenzen der unterschiedlichen Wirkungen auf die PRA sind zurzeit nicht bekannt.

In einer offenen 28- bis 54-wöchigen Sicherheitsstudie wurde die Wirksamkeit als sekundärer Endpunkt geprüft. Rasitrio in einer Dosis von 300/10/25 mg bewirkte durchschnittliche Blutdrucksenkungen von 37,3/21,8 mmHg (systolisch/diastolisch) über eine Behandlung von 28 bis 54 Wochen. Die Wirksamkeit von Rasitrio wurde über die Behandlungsdauer von einem Jahr ohne Wirksamkeitsverlust aufrechterhalten.

In einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten 36-wöchigen Studie an älteren Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg) nicht ausreichend kontrolliert war, wurde eine klinisch bedeutsame weitere Blutdrucksenkung am Endpunkt in Woche 36 bei Patienten, die Rasitrio in einer Dosierung von 300/10/25 mg erhielten, beobachtet (von Senkungen im msSBP/msDBP von 15,0/8,6 mmHg in Woche 22 bis zu Senkungen von 30,8/14,1 mmHg beim Endpunkt in Woche 36).

Rasitrio wurde an mehr als 1.155 Patienten in abgeschlossenen klinischen Prüfungen angewendet, darunter 182 Patienten über ein Jahr oder mehr. Die Behandlung mit Rasitrio in Dosen bis zu 300 mg/10 mg/25 mg wurde gut vertragen mit einer Gesamthäufigkeit der unerwünschten Ereignisse, die mit Ausnahme eines symptomatischen Blutdruckabfalls mit den entsprechenden Zweierkombinationen vergleichbar war. Die Häufigkeit aller unerwünschten Wirkungen, die mit einem Blutdruckabfall verbunden sein könnten, betrug in einer kontrollierten Kurzzeitstudie 4,9% bei Rasitrio gegenüber bis zu 3,7% bei den Zweierkombinationen. Bei Patienten \geq 65 Jahre lag die Häufigkeit bei 10,2% unter Rasitrio gegenüber bis zu 5,4% bei den Zweierkombinationen.

Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse zeigte keinen Zusammenhang mit Geschlecht, Alter (mit Ausnahme des symptomatischen Blutdruckabfalls), Body-Mass-Index, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit. Unerwünschte Ereignisse waren allgemein gering und von vorübergehender Natur. Es gibt nur sehr begrenzte Daten für Patienten im Alter $>$ 75 Jahre oder Patienten mit größeren kardiovaskulären Begleiterkrankungen. Bei 3,6% der Patienten, die mit Rasitrio behandelt wurden, wurde die Behandlung wegen einer klinischen Nebenwirkung abgebrochen, gegenüber 2,4% unter Aliskiren/Amlodipin, 0,7% unter Aliskiren/Hydrochlorothiazid und 0,7% unter Amlodipin/Hydrochlorothiazid.

Aliskiren

Aliskiren ist ein oral wirksamer, nicht peptidischer, potenter und selektiver direkter Inhibitor des humanen Renins.

Durch Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren das RAAS am Aktivierungspunkt. Dadurch wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I blockiert und die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel gesenkt. Während andere RAAS-Hemmer (ACEI und Angiotensin-II-Rezeptorblocker [ARB]) einen kompensatorischen Anstieg der Plasmareninaktivität (PRA) verursachen, nimmt die PRA bei Bluthochdruckpatienten durch die Behandlung mit Aliskiren um etwa 50 bis 80% ab. Bei der Kombination von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva wurden ähnliche Reduktionen gefunden. Die klinischen Implikationen der unterschiedlichen Wirkung auf die PRA sind derzeit nicht bekannt.

Hypertonie

Bei Bluthochdruckpatienten senkte Aliskiren bei einmal täglicher Gabe in Dosierungen von 150 mg und 300 mg den systolischen und diastolischen Blutdruck. Diese Wirkung hielt über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden an (die Wirkung bleibt am frühen Morgen erhalten). Bei einer Dosierung von 300 mg betrug das durchschnittliche „Peak-Trough“-Verhältnis für das diastolische Ansprechen bis zu 98%. 85 bis 90% des maximalen blutdrucksenkenden Effekts wurden nach 2 Wochen beobachtet. Die Blutdrucksenkung wurde während der Langzeitbehandlung aufrechterhalten und war unabhängig von Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit. Aliskiren wurde an 1.864 Patienten ab 65 Jahren und an 426 Patienten ab 75 Jahren untersucht.

In Monotherapiestudien mit Aliskiren zeigte sich, dass der blutdrucksenkende Effekt mit dem anderer Klassen von Antihypertensiva einschließlich ACEI und ARB vergleichbar war. Im Vergleich mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid - HCTZ) senkte 300 mg Aliskiren nach einer 12-wöchigen Behandlung den systolischen/diastolischen Blutdruck um 17,0/12,3 mmHg gegenüber 14,4/10,5 mmHg unter 25 mg HCTZ.

Es liegen Studien zur Kombinationstherapie vor, bei denen Aliskiren zusätzlich mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid, dem Kalziumkanal-Blocker Amlodipin und dem Beta-Blocker Atenolol gegeben wurde. Diese Kombinationen wurden gut vertragen. Aliskiren bewirkte einen additiven blutdrucksenkenden Effekt, wenn es zusammen mit Hydrochlorothiazid gegeben wurde.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Aliskiren-basierten Therapie wurde mit einer Ramipril-basierten Therapie in einer 9-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie an 901 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit essenzieller systolischer Hypertonie verglichen. Über 36 Wochen wurden 150 mg oder 300 mg Aliskiren pro Tag bzw. 5 mg oder 10 mg Ramipril pro Tag verabreicht mit einer optionalen add-on-Therapie mit Hydrochlorothiazid (12,5 mg oder 25 mg) in Woche 12, und Amlodipin (5 mg oder 10 mg) in Woche 22. Über einen Zeitraum von 12 Wochen senkte die Aliskiren-Monotherapie den systolischen/diastolischen Blutdruck um 14,0/5,1 mmHg, verglichen mit 11,6/3,6 mmHg für Ramipril. Dies bestätigt, dass Aliskiren bei den gewählten Dosierungen Ramipril nicht unterlegen ist. Die Unterschiede beim systolischen und diastolischen Blutdruck waren statistisch signifikant. Die Verträglichkeit war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, jedoch wurde Husten unter der Ramipril-Behandlung häufiger berichtet als unter der Aliskiren-Behandlung (14,2% vs. 4,4%), während Diarrhö häufiger unter Aliskiren- als unter Ramipril-Behandlung berichtet wurde (6,6% vs. 5,0%).

In einer 8-wöchigen Studie an 754 hypertensiven geriatrischen Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter und geriatrischen Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter (30% der gab die Behandlung mit Aliskiren in Dosierungen von 75 mg, 150 mg und 300 mg eine statistisch signifikant überlegene Blutdrucksenkung (sowohl systolisch als auch diastolisch) im Vergleich zu Placebo. Mit 300 mg Aliskiren wurden im Vergleich zu 150 mg Aliskiren keine zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen beobachtet. Alle drei Dosierungen wurden sowohl von den älteren als auch den sehr alten Patienten gut vertragen.

Bei den Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, gab es keine Hinweise auf eine „First-Dose“-Hypotonie oder einen Einfluss auf die Pulsfrequenz. Übermäßige Blutdrucksenkung trat gelegentlich (0,1%) bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie auf, die mit Aliskiren allein behandelt wurden. Hypotonie wurde auch gelegentlich ($<1\%$) während einer Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva beobachtet. Nach Absetzen der Behandlung kehrte der Blutdruck in einem Zeitraum von einigen Wochen schrittweise zum Ausgangswert zurück. Es gab keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt für Blutdruck oder PRA.

In einer 36-Wochen-Studie, in die 820 Patienten mit ischämischer linksventrikulären Funktionsstörungen eingeschlossen waren, wurden mit Aliskiren im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Basistherapie keine Änderungen des ventrikulären Remodellings, das durch das linksventrikuläre endsystolische Volumen bestimmt wurde, festgestellt.

Die kombinierte Rate von kardiovaskulären Todesfällen, Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz, erneutem Herzinfarkt, Schlaganfall und Reanimation nach plötzlichem Tod waren in der Aliskiren- und Placebogruppe vergleichbar. Jedoch gab es bei den Patienten, die Aliskiren erhielten, eine signifikant höhere Rate von Hyperkaliämien, Hypotonie und Nierenfunktionsstörungen im Vergleich zur Placebogruppe.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 8.606 Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (nachgewiesen durch Proteinurie und/oder GFR < 60 ml/min/1,73 m²) mit kardiovaskulärer oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung wurde Aliskiren hinsichtlich seines kardiovaskulären und/oder renalen Nutzens untersucht. Bei den meisten Patienten war der arterielle Blutdruck bei Studienbeginn gut kontrolliert. Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulären und renalen Komplikationen.

In dieser Studie wurde die Gabe von Aliskiren 300 mg verglichen mit der Gabe von Placebo zusätzlich zur Standardtherapie, die entweder einen Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder einen Angiotensin-Rezeptor-Blocker beinhaltete. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da

es unwahrscheinlich war, dass die Studienpatienten von der Behandlung mit Aliskiren profitieren. Die Studienergebnisse zeigten für den primären Endpunkt eine Hazard-Ratio von 1,11 zugunsten des Placebos (95% Konfidenzintervall: 1,00, 1,23, zweiseitiges $p=0,05$). Zusätzlich wurde im Vergleich zu Placebo unter Aliskiren eine erhöhte Inzidenz von unerwünschten Ereignissen beobachtet (37,9% versus 30,2%). Insbesondere gab es eine erhöhte Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen (14,0% versus 12,1%), Hyperkaliämien (38,9% versus 28,8%), Hypotonie-bedingten Ereignissen (19,7% versus 16,2%) und adjudizierten Schlaganfall-Endpunkten (3,4% versus 2,6%). Die erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen war größer bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Eine Wirkung von Aliskiren auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist derzeit nicht bekannt.

Derzeit sind keine Langzeitdaten zur Wirksamkeit von Aliskiren bei Patienten mit Herzinsuffizienz vorhanden (siehe Abschnitt 4.4).

Elektrokardiographie

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv kontrollierten Studie mit Standard- und Holter-EKG wurden keine Effekte auf das QT-Intervall beobachtet.

Amlodipin

Die Amlodipin-Komponente von Rasitrio hemmt den transmembranösen Einstrom von Kalziumionen in Herzmuskelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkt relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einer Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands und damit des Blutdrucks führt. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet.

Die Kontraktilität des Herzmuskels und der glatten Gefäßmuskulatur ist abhängig vom Einstrom extrazellulärer Kalziumionen in diese Zellen, der über spezifische Ionenkanäle erfolgt.

Nach Gabe therapeutischer Dosen an Patienten mit Hypertonie verursacht Amlodipin eine Vasodilatation, die zu einer Reduktion des Blutdrucks im Liegen und im Stehen führt. Diese Senkung des Blutdrucks führt bei chronischer Anwendung weder zu einer signifikanten Veränderung der Herzfrequenz noch der Plasma-Katecholamin-Spiegel.

Sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten korrelieren die Plasmakonzentrationen mit der Wirkung.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne die Filtrationsfraktion zu verändern oder Proteinurie auszulösen.

Wie bei anderen Kalziumkanalblockern haben hämodynamische Messungen der Herzfunktion in Ruhe und während Belastung (oder Training) bei Amlodipin-behandelten Patienten mit normaler ventikulärer Funktion im Allgemeinen einen geringfügigen Anstieg des Herzindex ohne signifikante Beeinflussung von dp/dt oder des linksventrikulären enddiastolischen Drucks oder Volumens gezeigt. In hämodynamischen Studien zeigte Amlodipin im therapeutischen Dosisbereich keine negativ inotropen Effekte bei gesunden Tieren und Menschen, auch wenn bei Menschen gleichzeitig ein Beta-Blocker gegeben wurde.

Amlodipin verändert bei gesunden Tieren oder Menschen weder die Sinusknotenfunktion noch die atrioventrikuläre Überleitung. In klinischen Studien, in denen Amlodipin zusammen mit Beta-Blockern bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina pectoris gegeben wurde, wurden keine nachteiligen Wirkungen auf elektrokardiographische Parameter beobachtet.

Amlodipin hat vorteilhafte klinische Wirkungen bei Patienten mit chronischer stabiler Angina, vasospastischer Angina und angiographisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit gezeigt.

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Kalziumkanal-Blocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Anwendung bei Patienten mit Hypertonie

Es wurde eine „Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)“ genannte randomisierte, doppelblinde Morbiditäts-Mortalitäts-Studie zum Vergleich neuerer Therapieregime durchgeführt: Amlodipin 2,5-10 mg/Tag (Kalziumkanalblocker) oder Lisinopril 10-40 mg/Tag (ACE-Inhibitor) als First-Line-Therapien im Vergleich zum Regime mit dem Thiazid-Diuretikum Chlorthalidon 12,5-25 mg/Tag bei leichter bis mittlerer Hypertonie.

Insgesamt 33.357 hypertensive Patienten im Alter von 55 Jahren oder älter wurden randomisiert und wurden über durchschnittlich 4,9 Jahre nachverfolgt. Die Patienten hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese (>6 Monate vor Einschluss in die Studie) oder Dokumentation anderer atherosklerotischer Herzerkrankungen (insgesamt 51,5%), Typ-2-Diabetes (36,1%), HDL-Cholesterin <35 mg/dl oder <0,906 mmol/l (11,6%), mittels Elektrokardiogramm oder Elektrokardiographie diagnostizierte Linksherzhypertrophie (20,9%) oder waren aktive Zigarettenraucher (21,9%).

Primärer Endpunkt waren tödlich verlaufende koronare Herzkrankheit oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt als gemeinsamer Endpunkt. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim primären Endpunkt zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie: Risk Ratio (RR) 0,98, 95% KI (0,90-1,07) p=0,65. Bei den sekundären Endpunkten war die Inzidenz der Herzinsuffizienz (Bestandteil des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe signifikant höher als in der Chlorthalidon-Gruppe (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% KI [1,25-1,52] p<0,001). Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie RR 0,96, 95% KI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den Na⁺Cl⁻-Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkungsweise der Thiazide beruht auf einer Hemmung des Na⁺Cl⁻-Symports durch eine kompetitive Besetzung der Cl⁻-Bindungsstelle, wodurch die Elektrolytresorptionsmechanismen beeinflusst werden. Dadurch kommt es direkt zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in annähernd äquivalenten Mengen. Indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens mit anschließender Zunahme von Plasminogenaktivität und Aldosteronsekretion sowie einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Kaliumkonzentration im Serum.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rasitrio eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in essenzieller Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid-Kombination

Nach oraler Gabe einer Tablette der fixen Kombination von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid wurden Spitzenkonzentrationen von Aliskiren innerhalb von 1-2 Stunden, von Amlodipin innerhalb von 8 Stunden und von Hydrochlorothiazid innerhalb von 2-3 Stunden erreicht. Resorptionsrate und -ausmaß von Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid nach Gabe einer

Fixkombinationstablette sind vergleichbar mit der Gabe der individuellen Darreichungsformen.

Die Ergebnisse einer Studie zum Nahrungsmiteleinfluss zeigten bei der Tablette mit der 300/10/25 mg-Fixkombination nach standardisierter fettreicher Mahlzeit, dass die Nahrung Resorptionsrate und –ausmaß in der Fixkombination in gleichem Maße verringert wie bei der Aliskiren-Monotherapie. Die Nahrung hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amlodipin oder Hydrochlorothiazid in der Fixkombinationstablette.

Aliskiren

Resorption

Nach oraler Resorption von Aliskiren werden die Spitzenkonzentrationen im Plasma nach 1-3 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Aliskiren beträgt etwa 2-3%. Sehr fettreiche Nahrung verringert die C_{\max} um 85% und die AUC um 70%. Im Steady-State verringert fettarme Nahrung bei hypertensiven Patienten die C_{\max} um 76% und die $AUC_{0-\tau}$ um 67%. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei einmal täglicher Verabreichung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erreicht und sind etwa doppelt so hoch wie die Werte nach der Initialdosis.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady State etwa 135 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Aliskiren weitgehend im extravaskulären Raum verteilt. Die Bindung von Aliskiren an Plasmaproteine ist mittelstark (47-51%) und konzentrationsunabhängig.

Biotransformation und Elimination

Die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa 40 Stunden (Bereich von 34-41 Stunden). Der größte Teil von Aliskiren wird unverändert in den Fäzes ausgeschieden (78%). Etwa 1,4% der oralen Gesamtdosis werden metabolisiert. Das für den Metabolismus verantwortliche Enzym ist CYP3A4. Etwa 0,6% der Dosis werden nach oraler Verabreichung im Urin gefunden. Die durchschnittliche Plasma-Clearance nach intravenöser Verabreichung beträgt etwa 9 l/h.

Linearität

Die Aliskiren-Exposition steigt mit zunehmender Dosis überproportional an. Nach Einmalgabe gilt im Dosisbereich von 75 bis 600 mg, dass eine Verdopplung der Dosis einen ca. 2,3- bzw. 2,6-fachen Anstieg der AUC und C_{\max} bewirkt. Im „Steady State“ kann die Nichtlinearität noch ausgeprägter sein. Mechanismen, die für die Abweichung von der Linearität verantwortlich sind, wurden nicht identifiziert. Ein möglicher Mechanismus ist die Sättigung von Transportern am Ort der Resorption oder der hepato biliären Ausscheidung.

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Studie von Aliskiren in 39 pädiatrischen hypertensiven Patienten (zwischen 6-17 Jahren), bei der Aliskiren als tägliche Dosis von 2 mg/kg oder 6 mg/kg als Granulat (3,125 mg/Tablette) gegeben wurde, waren die pharmakokinetischen Parameter ähnlich zu denen von Erwachsenen. Die vorhandenen Daten wiesen nicht darauf hin, dass Alter, Körpergewicht oder Geschlecht einen signifikanten Effekt auf die systemische Exposition von Aliskiren haben (siehe Abschnitt 4.2).

Amlodipin

Resorption

Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 6-12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde mit 64% bis 80% berechnet. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasma-Eiweiße gebunden sind.

Biotransformation und Elimination

Amlodipin wird in der Leber in hohem Maße (ca. 90%) zu inaktiven Metaboliten abgebaut, wobei 10% des ursprünglichen Amlodipin als unveränderte Substanz und 60% als Amlodipin-Metaboliten über den Urin ausgeschieden werden.

Die Elimination von Amlodipin erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 bis 50 Stunden. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Gabe über 7-8 Tage erreicht.

Linearität

Amlodipin zeigt innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs von 5 mg bis 10 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Hydrochlorothiazid

Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert (t_{\max} circa 2 Stunden).

Die gleichzeitige Einnahme von Nahrung hat, wenn überhaupt, wenig klinische Bedeutung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 70% nach oraler Gabe.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4-8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid wird an Serumproteine gebunden (40-70%), hauptsächlich an Serumalbumin. Im Verhältnis von ungefähr 3 zum Wert des Plasmaspiegels akkumuliert Hydrochlorothiazid auch in Erythrozyten.

Biotransformation und Elimination

Hydrochlorothiazid wird überwiegend als unveränderte Substanz ausgeschieden. Hydrochlorothiazid wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 6 bis 15 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ausgeschieden. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ist bei wiederholter Dosierung unverändert und die Akkumulation ist bei einmal täglicher Gabe minimal. Mehr als 95% der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.

Linearität

Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional.

Besondere Patientengruppen

Rasitrio ist eine wirksame, einmal tägliche Behandlung bei erwachsenen Patienten, unabhängig von Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Rasitrio kontraindiziert bei Patienten mit Anurie oder schweren Nierenfunktionsstörungen (GFR <30 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ermittelt. Nach einer Einzeldosis und im Steady State waren die relative AUC und C_{\max} für Aliskiren bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion zwischen 0,8- und 2-mal höher als bei gesunden Freiwilligen. Diese beobachteten Veränderungen korrelierten jedoch nicht mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich (Siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Aliskiren wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] <30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von

Aliskiren mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde auch an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Die Gabe einer Einzeldosis von 300 mg Aliskiren führte im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden zu sehr geringen Änderungen in der Pharmakokinetik von Aliskiren (Änderung der C_{max} weniger als 1,2-fach; Anstieg der AUC um bis zu 1,6-fach). Der Zeitpunkt der Hämodialyse änderte die Pharmakokinetik von Aliskiren bei den Patienten mit ESRD nicht signifikant. Daher ist bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD, bei denen eine Anwendung von Aliskiren als notwendig erachtet wird, keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch wird die Anwendung von Aliskiren bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst.

Wie für eine Substanz, die fast ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, zu erwarten, hat die Nierenfunktion einen wesentlichen Einfluss auf die Kinetik von Hydrochlorothiazid. Bei Niereninsuffizienz sind die mittleren Plasmaspiegel und die AUC von Hydrochlorothiazid erhöht und die Exkretionsrate in den Harn ist verringert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 3-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 8-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet.

Eingeschränkte Leberfunktion

Rasitrio ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren war bei Patienten mit leichten bis schweren Lebererkrankungen nicht signifikant beeinflusst. Daher ist bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich.

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60% erhöhten AUC. Daher ist bei Patienten mit Lebererkrankungen Vorsicht geboten.

Geriatrische Patienten

Es gibt keine Daten zur systemischen Verfügbarkeit bei geriatrischen Patienten nach Gabe von Rasitrio. Die AUC von Aliskiren ist nach alleiniger Gabe bei geriatrischen Menschen (>65 Jahre) um 50% höher als bei jungen Menschen. Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenkonzentration von Amlodipin ist bei älteren und jungen Patienten vergleichbar. Die Clearance von Amlodipin tendiert bei geriatrischen Patienten zur Verringerung mit entsprechender Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit. Daher wird besondere Vorsicht empfohlen, wenn Rasitrio Patienten im Alter von 65 Jahren und älter gegeben wird, und äußerste Vorsicht bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1).

Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen reduziert ist. Es gibt keine spezifischen Daten bezüglich der Wirkung von Hydrochlorothiazid bei älteren Patienten.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)

Die Pharmakokinetik von Rasitrio wurde nicht untersucht. Es wurde eine Studie zur Populationspharmakokinetik durchgeführt bei 74 hypertensiven Kindern im Alter von 1 bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren), die ein- oder zweimal täglich Amlodipin in Dosen zwischen 1,25 und 20 mg erhielten. Bei den Kindern

von 6 bis 12 Jahren und den Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren betrug die typische orale Clearance (CL/F) 22,5 bzw. 27,4 l/h bei den männlichen Patienten und 16,4 bzw. 21,3 l/h bei den weiblichen Patientinnen. Bezüglich der Exposition wurde eine breite Variabilität zwischen den Individuen beobachtet. Die berichteten Daten zu Kindern unter 6 Jahren sind begrenzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aliskiren/Hydrochlorothiazid und Aliskiren/Amlodipin

Mit Rasitrio selbst wurden keine nicht-klinischen Studien zur Toxikologie durchgeführt, da solche Studien mit den Einzelsubstanzen durchgeführt worden waren.

Die Toxizitätsprofile der Kombinationen Aliskiren/Hydrochlorothiazid und Aliskiren/Amlodipin wurden in präklinischen Studien gut charakterisiert. Beide Kombinationen wurden von Ratten allgemein gut vertragen. Die Ergebnisse von 2- und 13-wöchigen oralen Toxizitätsstudien stimmten mit denen für die Einzelsubstanzen überein.

Aliskiren

Das karzinogene Potenzial wurde in einer 2-jährigen Studie an Ratten und einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen untersucht. Es wurde kein karzinogenes Potenzial festgestellt. Ein Dickdarm-Adenom und ein Adenokarzinom im Blinddarm, aufgetreten bei Ratten unter einer Dosis von 1.500 mg/kg/Tag, waren statistisch nicht signifikant. Obwohl Aliskiren bekanntermaßen ein Irritationspotenzial aufweist, wurde die Sicherheitsgrenze, die für den Menschen im Lauf einer Studie an gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 300 mg ermittelt wurde als ausreichend bewertet und zwar im Vergleich zu einer 9- bis 11-fach höheren Konzentration im Stuhl oder der 6-fach höheren Schleimhautkonzentration, die bei einer Dosis von 250 mg/kg/Tag in der Kanzerogenitätsstudie an Ratten ermittelt wurde.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zur Mutagenität von Aliskiren zeigten keinerlei mutagenes Potenzial. Die Untersuchungen beinhalteten *In-vitro*-Tests mit Zellen von Bakterien und Säugetieren und *In-vivo*-Beurteilungen an Ratten.

In Studien zur Reproduktionstoxizität von Aliskiren traten unter einer Dosierung bis zu 600 mg/kg/Tag bei Ratten oder 100 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Hinweise auf eine embryofetale Toxizität oder Teratogenität auf. Die Fertilität sowie die prä- und postnatale Entwicklung wurden bei Ratten unter einer Dosierung bis zu 250 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt. Die Dosierung bei Ratten und Kaninchen führte zu systemischen Belastungen, die 1- bis 4- bzw. 5-mal höher waren als die maximale empfohlene Dosis für den Menschen (300 mg).

Sicherheitspharmakologische Studien zeigten keine Nebenwirkungen auf zentralnervöse, respiratorische oder kardiale Funktionen. Befunde in den Tierstudien zur Toxikologie bei wiederholter Anwendung standen in Übereinstimmung mit dem bekannten lokalen Irritationspotenzial oder den erwarteten pharmakologischen Effekten von Aliskiren.

Amlodipin

Die klinischen und nicht-klinischen Sicherheitsdaten für Amlodipin sind gut bekannt.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin

behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Hydrochlorothiazid

Präklinische Untersuchungen, die die Verabreichung von Hydrochlorothiazid beim Menschen stützen, umfassten *In-vitro*-Tests zur Genotoxizität sowie Studien zur Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential bei Nagern. Zu Hydrochlorothiazid sind umfassende klinische Daten verfügbar, die in den jeweiligen Abschnitten wiedergegeben werden.

Hydrochlorothiazid hatte keine ungünstigen Effekte auf die Fertilität bei Mäusen und Ratten beider Geschlechter in Studien, in denen diese Spezies vor der Paarung und während der Gestation über ihr Futter mit Dosen bis zu 100 bzw. 4 mg/kg/Tag exponiert wurden. Diese Dosen von Hydrochlorothiazid bei Mäusen und Ratten entsprechen der 19- bzw. 1,5-fachen maximal empfohlenen Dosis beim Menschen auf mg/m²-Basis (Die Berechnungen basieren auf einer oralen Dosis von 25 mg/Tag und einem 60-kg-Patienten).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose
Titaniumdioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Eisen(III)hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:
2 Jahre

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Blisterpackungen:
2 Jahre

PA/Alu/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:
18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:
Die Packungen enthalten 14, 28, 56 oder 98 Tabletten.

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Blisterpackungen:
Die Packungen enthalten 30 oder 90 Tabletten.

Die Packungen mit 56x1 Tablette sind perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Die Packungen mit perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen zu 98x1 (2 Packungen zu 49x1) Tablette sind Bündelpackungen.

PA/Alu/PVC – Alu-Kalenderblisterpackungen:

Die Packungen enthalten 14, 28 oder 56 Tabletten.

Die Packungen mit 98 (2x49) Tabletten sind Bündelpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/049-060

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 22. November 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. **HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

• Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss den endgültigen Studienbericht der ALTITUDE-Studie, einschließlich der Ergebnisse der einjährigen Sicherheitsphase mit den Ergebnissen der aktiven Behandlungsphase bezogen auf die beiden unterschiedlichen cut-off-Daten einreichen.	31. Oktober 2013

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**UMKARTON FÜR PACKUNGSEINHEIT / UMKARTON DER EINZELPACKUNG
(perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 150 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat), 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

14 Tabletten
28 Tabletten
30 Tabletten
56 Tabletten
90 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/001	14 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/009	14 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/002	28 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/010	28 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/003	30 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/004	56 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/011	56 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/007	56 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)
EU/1/11/730/005	90 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/006	98 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ZWISCHENUMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN MIT 98 (2 Packungen zu 49 Filmtabletten) - OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 150 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat), 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.
Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49x1 Tablette.

Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/012

98 Tabletten (2x49, PA/Alu/PVC-Blisterpackung)

EU/1/11/730/008

98 Tabletten (2x49x1, PVC/PCTFB-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN MIT 98 (2 Packungen zu 49 Filmtabletten) - MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 150 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat), 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.
Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49x1 Tablette.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/012	98 Tabletten (2x49, PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/008	98 Tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (PVC/PCTFE ODER PA/Alu/PVC)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (KALENDERPACKUNGEN) (PVC/PCTFE ODER PA/Alu/PVC)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**UMKARTON FÜR PACKUNGSEINHEIT / UMKARTON DER EINZELPACKUNG
(perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 300 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat), 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

14 Tabletten
28 Tabletten
30 Tabletten
56 Tabletten
90 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/013	14 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/021	14 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/014	28 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/022	28 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/015	30 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/016	56 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/023	56 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/019	56 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)
EU/1/11/730/017	90 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/018	98 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ZWISCHENUMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN MIT 98 (2 Packungen zu 49 Filmtabletten) - OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 300 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat), 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.
Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49x1 Tablette.

Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/024	98 Tabletten (2x49, PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/020	98 Tabletten (2x49x1, PVC/PCFFB-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN MIT 98 (2 Packungen zu 49 Filmtabletten) - MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 300 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat), 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.
Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49x1 Tablette.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/024	98 Tabletten (2x49, PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/020	98 Tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (PVC/PCTFE ODER PA/Alu/PVC)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (KALENDERPACKUNGEN) (PVC/PCTFE ODER PA/Alu/PVC)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**UMKARTON FÜR PACKUNGSEINHEIT / UMKARTON DER EINZELPACKUNG
(perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 300 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat), 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

14 Tabletten
28 Tabletten
30 Tabletten
56 Tabletten
90 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/025	14 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/033	14 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/026	28 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/034	28 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/027	30 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/028	56 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/035	56 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/031	56 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)
EU/1/11/730/029	90 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/030	98 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ZWISCHENUMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN MIT 98 (2 Packungen zu 49 Filmtabletten) - OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 300 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat), 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.
Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49x1 Tablette.

Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/036

98 Tabletten (2x49, PA/Alu/PVC-Blisterpackung)

EU/1/11/730/032

98 Tabletten (2x49x1, PVC/PCTFB-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN MIT 98 (2 Packungen zu 49 Filmtabletten) - MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 300 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat), 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.
Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49x1 Tablette.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/036	98 Tabletten (2x49, PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/032	98 Tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (PVC/PCTFE ODER PA/Alu/PVC)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (KALENDERPACKUNGEN) (PVC/PCTFE ODER PA/Alu/PVC)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**UMKARTON FÜR PACKUNGSEINHEIT / UMKARTON DER EINZELPACKUNG
(perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 300 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat), 10 mg Amlodipine (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

14 Tabletten
28 Tabletten
30 Tabletten
56 Tabletten
90 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/037	14 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/045	14 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/038	28 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/046	28 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/039	30 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/040	56 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/047	56 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/043	56 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)
EU/1/11/730/041	90 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/042	98 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ZWISCHENUMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN MIT 98 (2 Packungen zu 49 Filmtabletten) - OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 300 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat), 10 mg Amlodipine (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.
Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49x1 Tablette.

Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/048

98 Tabletten (2x49, PA/Alu/PVC-Blisterpackung)

EU/1/11/730/044

98 Tabletten (2x49x1, PVC/PCFFB-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN MIT 98 (2 Packungen zu 49 Filmtabletten) - MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 300 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat), 10 mg Amlodipine (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.
Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49x1 Tablette.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/048	98 Tabletten (2x49, PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/044	98 Tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (PVC/PCTFE ODER PA/Alu/PVC)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (KALENDERPACKUNGEN) (PVC/PCTFE ODER PA/Alu/PVC)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**UMKARTON FÜR PACKUNGSEINHEIT / UMKARTON DER EINZELPACKUNG
(perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 300 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat), 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

14 Tabletten
28 Tabletten
30 Tabletten
56 Tabletten
90 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/049	14 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/057	14 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/050	28 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/058	28 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/051	30 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/052	56 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/059	56 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/055	56 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)
EU/1/11/730/053	90 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)
EU/1/11/730/054	98 Tabletten (PVC/PCTFE-Blisterpackung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ZWISCHENUMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN MIT 98 (2 Packungen zu 49 Filmtabletten) - OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 300 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat), 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.
Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49x1 Tablette.

Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/060	98 Tabletten (2x49, PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/056	98 Tabletten (2x49x1, PVC/PCFFB-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN MIT 98 (2 Packungen zu 49 Filmtabletten) - MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 300 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat), 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.
Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49x1 Tablette.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/730/060	98 Tabletten (2x49, PA/Alu/PVC-Blisterpackung)
EU/1/11/730/056	98 Tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (PVC/PCTFE ODER PA/Alu/PVC)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (KALENDERPACKUNGEN) (PVC/PCTFE ODER PA/Alu/PVC)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rasitrio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rasitrio beachten?
3. Wie ist Rasitrio einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rasitrio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rasitrio und wofür wird es angewendet?

Was Rasitrio ist

Rasitrio enthält die drei Wirkstoffe Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid. Alle Substanzen helfen dabei, einen hohen Blutdruck (Hypertonie) zu kontrollieren.

- Aliskiren gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten Renin-Hemmer. Diese verringern die vom Körper produzierte Menge von Angiotensin II. Angiotensin II bewirkt eine Verengung der Blutgefäße, wodurch der Blutdruck steigt. Eine Verringerung der Menge an Angiotensin II bewirkt, dass sich die Blutgefäße entspannen. Dies führt zu einer Senkung des Blutdrucks.
- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die Kalziumkanal-Blocker genannt werden und die helfen, einen hohen Blutdruck zu kontrollieren. Amlodipin bewirkt, dass sich die Blutgefäße erweitern und entspannen. Dadurch wird der Blutdruck gesenkt.
- Hydrochlorothiazid gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thiazid-Diuretika bezeichnet werden. Hydrochlorothiazid vergrößert die ausgeschiedene Urinmenge, wodurch ebenfalls der Blutdruck sinkt.

Ein hoher Blutdruck steigert die Arbeitsbelastung von Herz und Arterien. Wenn dieser Zustand lange anhält, können dadurch die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren geschädigt werden, was zu Schlaganfall, Herzversagen, Herzinfarkt oder Nierenversagen führen kann. Wenn der Blutdruck auf einen normalen Wert gesenkt wird, verringert sich das Risiko für die Entwicklung solcher Erkrankungen.

Wofür Rasitrio angewendet wird

Rasitrio wird angewendet, um einen hohen Blutdruck bei Erwachsenen zu behandeln, deren Blutdruck bereits durch Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, zusammen eingenommen als einzelne Arzneimittel, unter Kontrolle ist. Diese Patienten können von der Einnahme einer Tablette, die alle drei Wirkstoffe enthält, profitieren.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rasitrio beachten?

Rasitrio darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Aliskiren, Amlodipin, andere Arzneimittel vom Dihydropyridin-Typ (bekannt als Kalziumkanal-Blocker), Hydrochlorothiazid, Arzneimittel mit Sulfonamidabkömmlingen (Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegs- oder Harnwegsinfektionen) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie vermuten, dass Sie eine Allergie haben könnten, nehmen Sie Rasitrio nicht ein und fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn bei Ihnen die folgenden Formen eines Angioödems (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) aufgetreten sind:
 - Angioödem bei der Einnahme von Aliskiren,
 - angeborenes Angioödem,
 - Angioödem unbekannter Ursache.
- wenn Sie seit über 3 Monaten schwanger sind (Rasitrio wird auch während der Frühschwangerschaft nicht empfohlen – siehe Abschnitt „Schwangerschaft“).
- wenn Sie schwerwiegende Leberprobleme haben.
- wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben.
- wenn Sie keinen Harn produzieren können (Anurie).
- wenn der Kaliumspiegel in Ihrem Blut trotz Behandlung zu niedrig ist.
- wenn der Natriumspiegel in Ihrem Blut zu niedrig ist.
- wenn der Kalziumspiegel in Ihrem Blut zu hoch ist
- wenn Sie an Gicht leiden (Ablagerungen von Harnsäure-Kristallen in den Gelenken).
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
 - Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Transplantationen zur Verhinderung einer Organabstoßung oder zur Behandlung anderer Erkrankungen, wie z. B. rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis, verwendet wird),
 - Itraconazol (ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet wird),
 - Chinidin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).
- wenn Sie Diabetes mellitus haben oder Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist und Sie eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks anwenden:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
- wenn Sie einen sehr niedrigen Blutdruck haben.
- wenn Sie unter Schock, einschließlich einem kardiogenen Schock, stehen.
- wenn Ihre Herzklappe zur Schlagader verengt ist (Aortenstenose).
- wenn Sie an einer Funktionsstörung Ihres Herzens nach einem akutem Herzinfarkt leiden.

Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie Rasitrio nicht einnehmen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie Rasitrio einnehmen:

- wenn Sie an Erbrechen oder Durchfall leiden oder wenn Sie Diuretika einnehmen (Arzneimittel, die die Menge des von Ihnen produzierten Urins erhöhen).
- wenn Sie schon mal ein Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) bekommen haben. Wenn dies geschieht, beenden Sie die Einnahme von Rasitrio und kontaktieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie unter Herzproblemen leiden.
- wenn Sie eine salzarme Diät einhalten.
- wenn die Urinmenge über 24 Stunden oder länger deutlich abgenommen hat und/oder wenn Sie schwere Nierenprobleme (die z. B. eine Dialyse erfordern), einschließlich einer früheren

- Nierentransplantation oder einer Verengung oder einem Verschluss der Arterien, die Ihre Nieren mit Blut versorgen, haben.
- wenn Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist, wird Ihr Arzt sorgfältig abwägen, ob Rasitrio für Sie geeignet ist, und Sie möglicherweise sorgfältig überwachen.
 - wenn Sie an Leberproblemen leiden (Beeinträchtigung der Leberfunktion).
 - wenn Sie an Diabetes (Zuckerkrankheit) leiden.
 - wenn die Cholesterin- oder Triglyzeridwerte in Ihrem Blut hoch sind.
 - wenn Sie unter einer Erkrankung mit dem Namen „systemischer Lupus erythematodes“ leiden (auch „Lupus“ oder „SLE“ genannt).
 - wenn Sie unter einer Allergie oder unter Asthma leiden.
 - wenn Sie eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks anwenden:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.
 oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
 - wenn Sie 65 Jahre oder älter sind (siehe Abschnitt „Ältere Patienten“ (65 Jahre oder älter) unten)
 - wenn Sie Beschwerden haben wie: ungewöhnlich starker Durst, Mundtrockenheit, allgemeines Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Schwächegefühl, niedriger Blutdruck, verringerte Urinmenge, Übelkeit, Erbrechen oder einen ungewöhnlich schnellen Herzschlag. Dies kann auf eine zu starke Wirkung von Hydrochlorothiazid (in Rasitrio enthalten) hinweisen.
 - wenn es bei Ihnen nach Sonneneinstrahlung zu Hautreaktionen wie Ausschlag kommt.
 - wenn Sie ein Abnehmen der Sehkraft oder Augenschmerzen haben. Diese könnten Anzeichen für einen Druckanstieg in Ihren Augen sein und können innerhalb von Stunden bis Wochen nach Einnahme von Rasitrio auftreten. Das kann zu einer dauerhaften Einschränkung des Sehvermögens führen, wenn es nicht behandelt wird.
 - wenn Sie an einer Nierenarterienstenose leiden (Verengung der Blutgefäße, die zu einer oder beide Nieren führen).
 - wenn Sie an einer schwerwiegenden Herzleistungsschwäche leiden (eine Art der Herzerkrankung, bei der das Herz nicht genug Blut durch den Körper pumpen kann).

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Die Einnahme von Rasitrio wird in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht empfohlen, und es darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da die Einnahme von Rasitrio in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft“).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Rasitrio bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie 65 Jahre oder älter sind, da Sie möglicherweise anfälliger sind für Nebenwirkungen bezogen auf niedrigen Blutdruck (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Ihr Arzt wird sorgfältig prüfen, ob Rasitrio für Sie geeignet ist. Wenn Sie 75 Jahre oder älter sind, kann Ihr Arzt eine häufigere Kontrolle Ihres Blutdrucks anordnen.

Bei der Mehrzahl der Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, zeigt die Dosierung von 300 mg Aliskiren keinen zusätzlichen Nutzen für die Blutdrucksenkung im Vergleich zur Dosierung von 150 mg.

Einnahme von Rasitrio zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Nehmen Sie Rasitrio nicht ein und informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Transplantationen zur Verhinderung einer Organabstoßung oder zur Behandlung anderer Erkrankungen, wie z. B. rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis, verwendet wird).
- Itraconazol (ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet wird).
- Chinidin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).
- Eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks, wenn Sie Diabetes mellitus haben oder Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel oder Substanzen, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin.
- Arzneimittel, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut senken können, wie Diuretika (Wassertabletten), Corticosteroide, Abführmittel, Carbenoxolon, Amphotericin oder Penicillin G.
- Arzneimittel gegen hohen Blutdruck einschließlich Methylidopa.
- blutdrucksteigernde Arzneimittel wie Noradrenalin oder Adrenalin.
- Arzneimittel, die „Torsades de pointes“ (unregelmäßiger Herzschlag) hervorrufen können, wie Antiarrhythmika (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen) und einige Antipsychotika.
- Ketoconazol, ein Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen.
- Verapamil, ein Arzneimittel zur Blutdrucksenkung, zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder der Angina pectoris.
- Clarithromycin, Telithromycin und Erythromycin, also Antibiotika, die zur Behandlung von Infektionen verwendet werden.
- Amiodaron, ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen verwendet wird.
- Atorvastatin, ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels verwendet wird.
- Furosemid oder Torasemid, Arzneimittel, die zu den als Diuretika bekannten Medikamenten gehören und verwendet werden, um die von Ihnen ausgeschiedene Menge an Urin zu erhöhen und die ebenfalls zur Behandlung einer bestimmten Herzerkrankung (Herzinsuffizienz) oder von Ödemen (Schwellungen) verwendet werden.
- Arzneimittel, die die Menge an Natrium in Ihrem Blut senken können, wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika (Carbamazepin).
- Rifampicin, ein Arzneimittel, das zur Vorbeugung oder Behandlung von Infektionen verwendet wird.
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Arzneimittel zur Stimmungsaufhellung.
- Arzneimittel, die zur Schmerzlinderung eingesetzt werden, wie nicht steroidale Antirheumatika (NSAIDs), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer (Cox-2-Hemmer) (vorwiegend bei Patienten über 65 Jahre verwendet).
- Diltiazem, ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen.
- Ritonavir, ein Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen.
- Lithium (ein Arzneimittel, das zur Behandlung bestimmter Arten von Depression verwendet wird).
- bestimmte Abführmittel.
- Arzneimittel zur Behandlung der Gicht wie Allopurinol.
- Digoxin oder andere Digitalisglykoside (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen).
- Vitamin D und Calciumsalze.

- Eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.
 - oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen.
- Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes (Präparate zum Einnehmen wie Metformin oder Insuline).
- Arzneimittel, die zu einem Anstieg des Blutzuckers führen können, wie Beta-Blocker und Diazoxid.
- Steroide.
- zytotoxische Arzneimittel (zur Krebsbehandlung) wie Methotrexat oder Cyclophosphamid.
- Arzneimittel zur Behandlung der Arthritis.
- Arzneimittel zur Behandlung von Geschwüren und Entzündungen der Speiseröhre (z. B. Carbenoxolon).
- Muskelrelaxantien (Arzneimittel, welche bei Operationen verwendet werden, um die Muskeln zu entspannen).
- Amantadin (ein Anti-Parkinson-Mittel, das auch zur Behandlung oder Vorbeugung von durch Viren verursachte Erkrankungen verwendet wird).
- anticholinerge Wirkstoffe (Arzneimittel zur Behandlung einer Reihe von Erkrankungen wie Krämpfe im Magen-Darm-Bereich, Krämpfe der Harnblase, Asthma, Reisekrankheit, Muskelkrämpfe, Parkinsonkrankheit und zur Unterstützung der Narkose).
- Colestyramin, Colestipol oder andere Ionenaustauscherharze (Substanzen, die hauptsächlich zur Behandlung hoher Blutfettwerte verwendet werden).
- Alkohol, Schlafmittel und Anästhetika (Narkosemittel) welche die Durchführung von Operationen und anderen Eingriffen ermöglichen).
- jodhaltige Röntgenkontrastmittel (Arzneimittel, die bei bildgebenden Untersuchungen eingesetzt werden).

Möglicherweise wird Ihr Arzt Ihre Dosierung ändern und/oder weitere Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Furosemid oder Torasemid, Arzneimittel, die zu den als Diuretika bekannten Medikamenten gehören und verwendet werden, um die von Ihnen ausgeschiedene Menge an Urin zu erhöhen und die ebenfalls zur Behandlung einer bestimmten Herzerkrankung (Herzinsuffizienz) oder von Ödemen (Schwellungen) verwendet werden.
- einige Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen wie z. B. Ketoconazol, Amphotericin oder Penicillin G.

Einnahme von Rasitrio zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten dieses Arzneimittel einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

Aufgrund des Hydrochlorothiazid-Anteils in Rasitrio kann ein verstärktes Schwindelgefühl beim Aufstehen, insbesondere beim Aufstehen aus der Sitzposition, auftreten, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Alkohol trinken.

Schwangerschaft

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe Abschnitt „Rasitrio darf nicht eingenommen werden“). Wenn sie während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger werden, beenden Sie sofort die Einnahme und sprechen mit Ihrem Arzt. Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Rasitrio vor einer Schwangerschaft abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Rasitrio in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und

Rasitrio darf nicht mehr eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als drei Monaten schwanger sind, da die Einnahme von Rasitrio in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Rasitrio wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen; Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann bei Ihnen Schwindel auslösen. Fahren Sie nicht und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, wenn Ihnen schwindlig wird.

3. Wie ist Rasitrio einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein und erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosis. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Dosis von Rasitrio ist eine Tablette einmal täglich.

Art der Anwendung

Schlucken Sie die ganze Tablette mit etwas Wasser. Sie sollten dieses Arzneimittel einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Rasitrio eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Rasitrio-Tabletten eingenommen haben, suchen Sie sofort einen Arzt auf. Sie benötigen vielleicht ärztliche Hilfe.

Wenn Sie die Einnahme von Rasitrio vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels vergessen haben, holen Sie dies nach, sobald Sie sich daran erinnern und nehmen Sie danach die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Wenn es jedoch schon fast Zeit für Ihre nächste Dosis ist, nehmen Sie einfach die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. **Nehmen Sie nicht** die doppelte Menge (zwei Tabletten auf einmal) ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittel nicht, auch wenn Sie sich wohl fühlen (außer Ihr Arzt sagt Ihnen, dass Sie die Einnahme beenden sollen).

Personen mit hohem Blutdruck bemerken oft keine Anzeichen dieses Problems. Viele können sich völlig gesund fühlen. Es ist sehr wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes einnehmen, um die besten Ergebnisse zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern. Halten Sie Ihre Arzttermine ein, auch wenn Sie sich wohl fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen, die bei mit Rasisrio behandelten Patienten beobachtet wurden, waren:

Häufig (bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein)

- Schwindel
- niedriger Blutdruck
- Schwellung der Hände, Knöchel und Füße (periphere Ödeme)

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen zu Beginn der Behandlung auftritt:

Zu Beginn der Behandlung mit Rasisrio können in Verbindung mit einem niedrigen Blutdruck Ohnmachtsanfälle und/oder Benommenheit auftreten. Patienten ab 65 Jahre oder älter sind anfälliger für Nebenwirkungen bezogen auf niedrigen Blutdruck. In klinischen Studien trat niedriger Blutdruck bei Patienten, die Rasisrio einnahmen, häufiger auf als bei Patienten, die Zweifach-Kombinationen mit Aliskiren/Amlodipin, Aliskiren/Hydrochlorothiazid oder Amlodipin/Hydrochlorothiazid einnahmen (siehe Abschnitt 2).

Die folgenden, möglicherweise schweren Nebenwirkungen wurden bei Arzneimitteln, die nur Aliskiren, Amlodipin oder Hydrochlorothiazid allein enthalten, berichtet.

Aliskiren

Manche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein (Häufigkeit nicht bekannt):

Bei einigen Patienten (bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein) sind diese schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten. **Wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, informieren Sie sofort Ihren Arzt.**

- Schwere allergische Reaktionen mit Anzeichen wie Hautausschlag, Juckreiz, Anschwellen des Gesichts, der Lippen oder der Zunge, Schwierigkeiten beim Atmen, Schwindel.
- Übelkeit, Appetitlosigkeit, dunkel gefärbter Urin oder Gelbfärbung der Haut und Augen (Anzeichen einer Lebererkrankung).

Mögliche Nebenwirkungen

Häufig (bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein)

- Durchfall
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- hoher Kaliumwert im Blut
- Schwindel

Gelegentlich (bis zu 1 von 100 Personen können betroffen sein)

- Hautausschlag (dies kann auch ein Anzeichen von allergischen Reaktionen oder Angioödem sein – siehe nachfolgend unter „selten“)
- Nierenprobleme einschließlich akutes Nierenversagen (stark verringerte Urinmenge)
- Schwellung der Hände, Knöchel oder Füße (peripheres Ödem)
- schwere Hautreaktionen (toxisch epidermale Nekrolyse und/oder Reaktionen der Mundschleimhaut – Hautrötung, Bläschenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber)
- niedriger Blutdruck
- Herzklopfen
- Husten
- Juckreiz, juckender Hautausschlag (Urtikaria)
- erhöhte Leberenzymwerte

Selten (bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein)

- Schwere allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen)
- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel)
- erhöhter Kreatininwert im Blut
- Hautrötung (Erythem)

Amlodipin

Bei Patienten, die nur Amlodipin eingenommen haben, wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Häufig (bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein)

- Schläfrigkeit
- Schwindel
- Kopfschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung)
- Hitzewallungen
- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Schwellungen der Knöchel
- Schwellungen
- Müdigkeit
- Herzklopfen (Palpitationen)

Gelegentlich (bis zu 1 von 100 Personen können betroffen sein)

- Schlaflosigkeit
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstzustände)
- Depression
- Zittern
- Geschmacksstörungen
- plötzlicher, vorübergehender Verlust des Bewusstseins
- verringerte Empfindlichkeit der Haut
- Kribbeln oder Gefühllosigkeit
- Sehstörungen (einschließlich Doppeltsehen)
- Ohrenklingeln
- niedriger Blutdruck
- Kurzatmigkeit
- laufende Nase
- Erbrechen
- Magenbeschwerden nach den Mahlzeiten
- veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)
- Mundtrockenheit
- Haarausfall
- purpurrote Hautflecken
- Hautverfärbung
- übermäßiges Schwitzen
- Juckreiz; Hautausschlag
- Hautausschlag am ganzen Körper
- Gelenkschmerzen
- Muskelschmerzen
- Muskelkrämpfe
- Rückenschmerzen
- Störungen beim Wasserlassen
- nächtlicher Harndrang
- häufiger Harndrang
- Impotenz
- Vergrößerung der Brust bei Männern

- Schmerzen im Brustkorb
- Schwäche
- Schmerzen
- Unwohlsein
- Gewichtszunahme
- Gewichtsabnahme

Selten (*bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein*)

- Verwirrtheit

Sehr selten (*weniger als 1 von 10.000 Personen können betroffen sein*)

- Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen und Blutplättchen
- allergische Reaktionen mit Anzeichen wie Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Atem- oder Schluckbeschwerden und Schwindel
- hoher Blutzucker
- erhöhte Muskelsteifigkeit und Unfähigkeit, sich zu strecken
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln mit Brennen in den Fingern und Zehen
- Herzanfall
- unregelmäßiger Herzschlag
- Entzündung der Blutgefäße
- Husten
- starke Schmerzen im Oberbauch
- Entzündung der Magenschleimhaut
- blutendes, empfindliches oder geschwollenes Zahnfleisch
- Leberentzündung
- Lebererkrankung, die zusammen mit einer gelblichen Verfärbung von Haut und Augen oder einer Dunkelfärbung des Urins auftreten kann
- abnorme Leberfunktionstests
- Angioödem (Atem- oder Schluckbeschwerden oder Schwellungen von Gesicht, Händen und Füßen, Augen, Lippen und/oder Zunge)
- Hautreaktionen mit Hautrötung und Abschälen der Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund; trockene Haut, Hautausschlag, Hautausschlag mit Juckreiz
- Ausschlag mit Abschuppen oder Abschälen der Haut; Hautausschlag, Rötung der Haut, Bläschen an Lippen, Augen oder Mund, Abschuppen der Haut, Fieber
- Schwellungen besonders des Gesichts und des Rachens
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonneneinstrahlung

Hydrochlorothiazid

Bei Patienten, die nur Hydrochlorothiazid eingenommen haben, wurden folgende Nebenwirkungen berichtet. Die Häufigkeit kann jedoch auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden:

Sehr häufig (*mehr als 1 von 10 Personen können betroffen sein*)

- niedrige Konzentration von Kalium im Blut
- Anstieg der Blutfette

Häufig (*bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein*)

- hohe Konzentration von Harnsäure im Blut
- niedrige Konzentration von Magnesium im Blut
- niedrige Konzentration von Natrium im Blut
- Schwindel, Ohnmachtsanfälle beim Aufstehen
- verminderter Appetit
- Übelkeit und Erbrechen
- juckender Hautausschlag und andere Arten von Hautausschlag
- Unvermögen eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten

Selten (*bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein*)

- niedrige Anzahl von Blutplättchen (manchmal mit Blutungen und Bluterguss unter der Haut)
- hohe Konzentration von Kalzium im Blut
- hohe Blutzuckerwerte
- Verschlechterung des diabetischen Stoffwechszustandes
- traurige Stimmung (Depression)
- Schlafstörungen
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl
- Sehstörungen
- unregelmäßiger Herzschlag
- Bauchbeschwerden
- Verstopfung
- Durchfall
- Lebererkrankungen, die mit einer Gelbfärbung von Haut und Augen einhergehen kann
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht
- Zucker im Harn

Sehr selten (*weniger als 1 von 10.000 Personen können betroffen sein*)

- Fieber, rauher Hals oder Geschwüre im Mund, häufigeres Auftreten von Infektionen (vollständiges Fehlen oder eine zu geringe Anzahl von weißen Blutkörperchen)
- blasse Haut, Müdigkeit, Atemlosigkeit, dunkel-gefärbter Urin (hämolytische Anämie)
- Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Atem- oder Schluckbeschwerden, Schwindel (Überempfindlichkeitsreaktion)
- Verwirrung, Müdigkeit, Muskelzucken und -krämpfe, schnelles Atmen (hypochlorämische Alkalose)
- Schwierigkeiten beim Atmen mit Fieber, Husten, pfeifendem Atmen, Atemlosigkeit (Atemnot einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
- heftige Schmerzen im Oberbauch (Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Hautausschlag im Gesicht, Gelenkschmerzen, Muskelbeschwerden, Fieber (Lupus erythematodes)
- Entzündung der Blutgefäße mit Beschwerden wie Hautausschlag, purpurrote Flecken, Fieber (Vaskulitis)
- schwere Hauterkrankung mit Ausschlag, Hautrötung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälung der Haut, Fieber (toxisch epidermale Nekrolyse)

Nicht bekannt (*Häufigkeit kann aufgrund der vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden*)

- Schwäche
- Blutergüsse und häufige Infektionen (aplastische Anämie)
- Verschlechterung des Sehvermögens oder Schmerzen in den Augen aufgrund von hohem Druck (mögliche Anzeichen eines Engwinkelglaukoms)
- schwere Hauterkrankung, die zu Hautausschlag, roter Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber führt (Erythema multiforme)
- Muskelkrämpfe
- stark verminderte Harnmenge (mögliche Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung oder eines Nierenversagens), Schwäche (Asthenie)
- Fieber

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt. Möglicherweise müssen Sie die Einnahme von Rasiurio beenden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Rasitrio aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach Verwendbar bis und der Blisterpackung nach EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern.

Rasitrio-Tabletten in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rasitrio enthält

- Jede Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg Filmtablette enthält 150 mg Amlodipin (als Hemifumarat), 5 mg Amlodipin (als Besilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Povidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(II,III)-oxid (E172).

Wie Rasitrio aussieht und Inhalt der Packung

- Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten sind violett-weiße, ovale Filmtabletten mit der Prägung „YIY“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Rasitrio ist in Kalenderblisterpackungen mit 14, 28, 56 oder 98 Tabletten erhältlich.

Es ist ebenfalls in Bündelpackungen mit 98 (2 Packungen zu 49) Tabletten in Kalenderblisterpackungen erhältlich.

Rasitrio ist in Blisterpackungen mit 30 oder 90 Tabletten erhältlich.

Rasitrio ist in Packungen mit 20x1 Tablette in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Es ist ebenfalls in Bündelpackungen mit 98x1 (2 Packungen zu 49x1) Tablette in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

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

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 80 11

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rasitrio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rasitrio beachten?
3. Wie ist Rasitrio einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rasitrio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rasitrio und wofür wird es angewendet?

Was Rasitrio ist

Rasitrio enthält die drei Wirkstoffe Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid. Alle Substanzen helfen dabei, einen hohen Blutdruck (Hypertonie) zu kontrollieren.

- Aliskiren gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten Renin-Hemmer. Diese verringern die vom Körper produzierte Menge von Angiotensin II. Angiotensin II bewirkt eine Verengung der Blutgefäße, wodurch der Blutdruck steigt. Eine Verringerung der Menge an Angiotensin II bewirkt, dass sich die Blutgefäße entspannen. Dies führt zu einer Senkung des Blutdrucks.
- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die Kalziumkanal-Blocker genannt werden und die helfen, einen hohen Blutdruck zu kontrollieren. Amlodipin bewirkt, dass sich die Blutgefäße erweitern und entspannen. Dadurch wird der Blutdruck gesenkt.
- Hydrochlorothiazid gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thiazid-Diuretika bezeichnet werden. Hydrochlorothiazid vergrößert die ausgeschiedene Urinmenge, wodurch ebenfalls der Blutdruck sinkt.

Ein hoher Blutdruck steigert die Arbeitsbelastung von Herz und Arterien. Wenn dieser Zustand lange anhält, können dadurch die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren geschädigt werden, was zu Schlaganfall, Herzversagen, Herzinfarkt oder Nierenversagen führen kann. Wenn der Blutdruck auf einen normalen Wert gesenkt wird, verringert sich das Risiko für die Entwicklung solcher Erkrankungen.

Wofür Rasitrio angewendet wird

Rasitrio wird angewendet, um einen hohen Blutdruck bei Erwachsenen zu behandeln, deren Blutdruck bereits durch Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, zusammen eingenommen als einzelne Arzneimittel, unter Kontrolle ist. Diese Patienten können von der Einnahme einer Tablette, die alle drei Wirkstoffe enthält, profitieren.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rasitrio beachten?

Rasitrio darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Aliskiren, Amlodipin, andere Arzneimittel vom Dihydropyridin-Typ (bekannt als Kalziumkanal-Blocker), Hydrochlorothiazid, Arzneimittel mit Sulfonamidabkömmlingen (Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegs- oder Harnwegsinfektionen) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie vermuten, dass Sie eine Allergie haben könnten, nehmen Sie Rasitrio nicht ein und fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn bei Ihnen die folgenden Formen eines Angioödems (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) aufgetreten sind:
 - Angioödem bei der Einnahme von Aliskiren,
 - angeborenes Angioödem,
 - Angioödem unbekannter Ursache.
- wenn Sie seit über 3 Monaten schwanger sind (Rasitrio wird auch während der Frühschwangerschaft nicht empfohlen – siehe Abschnitt „Schwangerschaft“).
- wenn Sie schwerwiegende Leberprobleme haben.
- wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben.
- wenn Sie keinen Harn produzieren können (Anurie).
- wenn der Kaliumspiegel in Ihrem Blut trotz Behandlung zu niedrig ist.
- wenn der Natriumspiegel in Ihrem Blut zu niedrig ist.
- wenn der Kalziumspiegel in Ihrem Blut zu hoch ist
- wenn Sie an Gicht leiden (Ablagerungen von Harnsäure-Kristallen in den Gelenken).
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
 - Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Transplantationen zur Verhinderung einer Organabstoßung oder zur Behandlung anderer Erkrankungen, wie z. B. rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis, verwendet wird),
 - Itraconazol (ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet wird),
 - Chinidin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).
- wenn Sie Diabetes mellitus haben oder Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist und Sie eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks anwenden:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
- wenn Sie einen sehr niedrigen Blutdruck haben.
- wenn Sie unter Schock, einschließlich einem kardiogenen Schock, stehen.
- wenn Ihre Herzklappe zur Schlagader verengt ist (Aortenstenose).
- wenn Sie an einer Funktionsstörung Ihres Herzens nach einem akutem Herzinfarkt leiden.

Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie Rasitrio nicht einnehmen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie Rasitrio einnehmen:

- wenn Sie an Erbrechen oder Durchfall leiden oder wenn Sie Diuretika einnehmen (Arzneimittel, die die Menge des von Ihnen produzierten Urins erhöhen).
- wenn Sie schon mal ein Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) bekommen haben. Wenn dies geschieht, beenden Sie die Einnahme von Rasitrio und kontaktieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie unter Herzproblemen leiden.
- wenn Sie eine salzarme Diät einhalten.
- wenn die Urinmenge über 24 Stunden oder länger deutlich abgenommen hat und/oder wenn Sie schwere Nierenprobleme (die z. B. eine Dialyse erfordern), einschließlich einer früheren

- Nierentransplantation oder einer Verengung oder einem Verschluss der Arterien, die Ihre Nieren mit Blut versorgen, haben.
- wenn Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist, wird Ihr Arzt sorgfältig abwägen, ob Rasitrio für Sie geeignet ist, und Sie möglicherweise sorgfältig überwachen.
 - wenn Sie an Leberproblemen leiden (Beeinträchtigung der Leberfunktion).
 - wenn Sie an Diabetes (Zuckerkrankheit) leiden.
 - wenn die Cholesterin- oder Triglyzeridwerte in Ihrem Blut hoch sind.
 - wenn Sie unter einer Erkrankung mit dem Namen „systemischer Lupus erythematodes“ leiden (auch „Lupus“ oder „SLE“ genannt).
 - wenn Sie unter einer Allergie oder unter Asthma leiden.
 - wenn Sie eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks anwenden:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.
 - oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
 - wenn Sie 65 Jahre oder älter sind (siehe Abschnitt „Ältere Patienten“ (65 Jahre oder älter) unten)
 - wenn Sie Beschwerden haben wie: ungewöhnlich starker Durst, Mundtrockenheit, allgemeines Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Schwächegefühl, niedriger Blutdruck, verringerte Urinmenge, Übelkeit, Erbrechen oder einen ungewöhnlich schnellen Herzschlag. Dies kann auf eine zu starke Wirkung von Hydrochlorothiazid (in Rasitrio enthalten) hinweisen.
 - wenn es bei Ihnen nach Sonneneinstrahlung zu Hautreaktionen wie Ausschlag kommt.
 - wenn Sie ein Abnehmen der Sehkraft oder Augenschmerzen haben. Diese könnten Anzeichen für einen Druckanstieg in Ihren Augen sein und können innerhalb von Stunden bis Wochen nach Einnahme von Rasitrio auftreten. Das kann zu einer dauerhaften Einschränkung des Sehvermögens führen, wenn es nicht behandelt wird.
 - wenn Sie an einer Nierenarterienstenose leiden (Verengung der Blutgefäße, die zu einer oder beide Nieren führen).
 - wenn Sie an einer schwerwiegenden Herzleistungsschwäche leiden (eine Art der Herzerkrankung, bei der das Herz nicht genug Blut durch den Körper pumpen kann).

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Die Einnahme von Rasitrio wird in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht empfohlen, und es darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da die Einnahme von Rasitrio in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft“).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Rasitrio bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie 65 Jahre oder älter sind, da Sie möglicherweise anfälliger sind für Nebenwirkungen bezogen auf niedrigen Blutdruck (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Ihr Arzt wird sorgfältig prüfen, ob Rasitrio für Sie geeignet ist. Wenn Sie 75 Jahre oder älter sind, kann Ihr Arzt eine häufigere Kontrolle Ihres Blutdrucks anordnen.

Bei der Mehrzahl der Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, zeigt die Dosierung von 300 mg Aliskiren keinen zusätzlichen Nutzen für die Blutdrucksenkung im Vergleich zur Dosierung von 150 mg.

Einnahme von Rasitrio zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Nehmen Sie Rasitrio nicht ein und informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Transplantationen zur Verhinderung einer Organabstoßung oder zur Behandlung anderer Erkrankungen, wie z. B. rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis, verwendet wird).
- Itraconazol (ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet wird).
- Chinidin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).
- Eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks, wenn Sie Diabetes mellitus haben oder Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel oder Substanzen, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin.
- Arzneimittel, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut senken können, wie Diuretika (Wassertabletten), Corticosteroide, Abführmittel, Carbenoxolon, Amphotericin oder Penicillin G.
- Arzneimittel gegen hohen Blutdruck einschließlich Methyllopa.
- blutdrucksteigernde Arzneimittel wie Noradrenalin oder Adrenalin.
- Arzneimittel, die „Torsades de pointes“ (unregelmäßiger Herzschlag) hervorrufen können, wie Antiarrhythmika (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen) und einige Antipsychotika.
- Ketoconazol, ein Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen.
- Verapamil, ein Arzneimittel zur Blutdrucksenkung, zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder der Angina pectoris.
- Clarithromycin, Telithromycin und Erythromycin, also Antibiotika, die zur Behandlung von Infektionen verwendet werden.
- Amiodaron, ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen verwendet wird.
- Atorvastatin, ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels verwendet wird.
- Furosemid oder Torasemid, Arzneimittel, die zu den als Diuretika bekannten Medikamenten gehören und verwendet werden, um die von Ihnen ausgeschiedene Menge an Urin zu erhöhen und die ebenfalls zur Behandlung einer bestimmten Herzerkrankung (Herzinsuffizienz) oder von Ödemen (Schwellungen) verwendet werden.
- Arzneimittel, die die Menge an Natrium in Ihrem Blut senken können, wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika (Carbamazepin).
- Rifampicin, ein Arzneimittel, das zur Vorbeugung oder Behandlung von Infektionen verwendet wird.
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Arzneimittel zur Stimmungsaufhellung.
- Arzneimittel, die zur Schmerzlinderung eingesetzt werden, wie nicht steroidale Antirheumatika (NSAIDs), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer (Cox-2-Hemmer) (vorwiegend bei Patienten über 65 Jahre verwendet).
- Diltiazem, ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen.
- Ritonavir, ein Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen.
- Lithium (ein Arzneimittel, das zur Behandlung bestimmter Arten von Depression verwendet wird).
- bestimmte Abführmittel.
- Arzneimittel zur Behandlung der Gicht wie Allopurinol.
- Digoxin oder andere Digitalisglykoside (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen).
- Vitamin D und Calciumsalze.

- Eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.
 - oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen.
- Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes (Präparate zum Einnehmen wie Metformin oder Insuline).
- Arzneimittel, die zu einem Anstieg des Blutzuckers führen können, wie Beta-Blocker und Diazoxid.
- Steroide.
- zytotoxische Arzneimittel (zur Krebsbehandlung) wie Methotrexat oder Cyclophosphamid.
- Arzneimittel zur Behandlung der Arthritis.
- Arzneimittel zur Behandlung von Geschwüren und Entzündungen der Speiseröhre (z. B. Carbenoxolon).
- Muskelrelaxantien (Arzneimittel, welche bei Operationen verwendet werden, um die Muskeln zu entspannen).
- Amantadin (ein Anti-Parkinson-Mittel, das auch zur Behandlung oder Vorbeugung von durch Viren verursachte Erkrankungen verwendet wird).
- anticholinerge Wirkstoffe (Arzneimittel zur Behandlung einer Reihe von Erkrankungen wie Krämpfe im Magen-Darm-Bereich, Krämpfe der Harnblase, Asthma, Reisekrankheit, Muskelkrämpfe, Parkinsonkrankheit und zur Unterstützung der Narkose).
- Colestyramin, Colestipol oder andere Ionenaustauscherharze (Substanzen, die hauptsächlich zur Behandlung hoher Blutfettwerte verwendet werden).
- Alkohol, Schlafmittel und Anästhetika (Narkosemittel) welche die Durchführung von Operationen und anderen Eingriffen ermöglichen).
- jodhaltige Röntgenkontrastmittel (Arzneimittel, die bei bildgebenden Untersuchungen eingesetzt werden).

Möglicherweise wird Ihr Arzt Ihre Dosierung ändern und/oder weitere Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Furosemid oder Torasemid, Arzneimittel, die zu den als Diuretika bekannten Medikamenten gehören und verwendet werden, um die von Ihnen ausgeschiedene Menge an Urin zu erhöhen und die ebenfalls zur Behandlung einer bestimmten Herzerkrankung (Herzinsuffizienz) oder von Ödemen (Schwellungen) verwendet werden.
- einige Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen wie z. B. Ketoconazol, Amphotericin oder Penicillin G.

Einnahme von Rasitrio zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten dieses Arzneimittel einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

Aufgrund des Hydrochlorothiazid-Anteils in Rasitrio kann ein verstärktes Schwindelgefühl beim Aufstehen, insbesondere beim Aufstehen aus der Sitzposition, auftreten, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Alkohol trinken.

Schwangerschaft

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe Abschnitt „Rasitrio darf nicht eingenommen werden“). Wenn sie während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger werden, beenden Sie sofort die Einnahme und sprechen mit Ihrem Arzt. Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Rasitrio vor einer Schwangerschaft abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Rasitrio in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und

Rasitrio darf nicht mehr eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als drei Monaten schwanger sind, da die Einnahme von Rasitrio in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Rasitrio wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen; Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann bei Ihnen Schwindel auslösen. Fahren Sie nicht und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, wenn Ihnen schwindlig wird.

3. Wie ist Rasitrio einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein und erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosis. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Dosis von Rasitrio ist eine Tablette einmal täglich.

Art der Anwendung

Schlucken Sie die ganze Tablette mit etwas Wasser. Sie sollten dieses Arzneimittel einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Rasitrio eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Rasitrio-Tabletten eingenommen haben, suchen Sie sofort einen Arzt auf. Sie benötigen vielleicht ärztliche Hilfe.

Wenn Sie die Einnahme von Rasitrio vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels vergessen haben, holen Sie dies nach, sobald Sie sich daran erinnern und nehmen Sie danach die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Wenn es jedoch schon fast Zeit für Ihre nächste Dosis ist, nehmen Sie einfach die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. **Nehmen Sie nicht** die doppelte Menge (zwei Tabletten auf einmal) ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittel nicht, auch wenn Sie sich wohl fühlen (außer Ihr Arzt sagt Ihnen, dass Sie die Einnahme beenden sollen).

Personen mit hohem Blutdruck bemerken oft keine Anzeichen dieses Problems. Viele können sich völlig gesund fühlen. Es ist sehr wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes einnehmen, um die besten Ergebnisse zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern. Halten Sie Ihre Arzttermine ein, auch wenn Sie sich wohl fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen, die bei mit Rasisrio behandelten Patienten beobachtet wurden, waren:

Häufig (bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein)

- Schwindel
- niedriger Blutdruck
- Schwellung der Hände, Knöchel und Füße (periphere Ödeme)

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen zu Beginn der Behandlung auftritt:

Zu Beginn der Behandlung mit Rasisrio können in Verbindung mit einem niedrigen Blutdruck Ohnmachtsanfälle und/oder Benommenheit auftreten. Patienten ab 65 Jahre oder älter sind anfälliger für Nebenwirkungen bezogen auf niedrigen Blutdruck. In klinischen Studien trat niedriger Blutdruck bei Patienten, die Rasisrio einnahmen, häufiger auf als bei Patienten, die Zweifach-Kombinationen mit Aliskiren/Amlodipin, Aliskiren/Hydrochlorothiazid oder Amlodipin/Hydrochlorothiazid einnahmen (siehe Abschnitt 2).

Die folgenden, möglicherweise schweren Nebenwirkungen wurden bei Arzneimitteln, die nur Aliskiren, Amlodipin oder Hydrochlorothiazid allein enthalten, berichtet.

Aliskiren

Manche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein (Häufigkeit nicht bekannt):

Bei einigen Patienten (bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein) sind diese schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten. **Wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, informieren Sie sofort Ihren Arzt.**

- Schwere allergische Reaktionen mit Anzeichen wie Hautausschlag, Juckreiz, Anschwellen des Gesichts, der Lippen oder der Zunge, Schwierigkeiten beim Atmen, Schwindel.
- Übelkeit, Appetitlosigkeit, dunkel gefärbter Urin oder Gelbfärbung der Haut und Augen (Anzeichen einer Lebererkrankung).

Mögliche Nebenwirkungen

Häufig (bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein)

- Durchfall
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- hoher Kaliumwert im Blut
- Schwindel

Gelegentlich (bis zu 1 von 100 Personen können betroffen sein)

- Hautausschlag (dies kann auch ein Anzeichen von allergischen Reaktionen oder Angioödem sein – siehe nachfolgend unter „selten“)
- Nierenprobleme einschließlich akutes Nierenversagen (stark verringerte Urinmenge)
- Schwellung der Hände, Knöchel oder Füße (peripheres Ödem)
- schwere Hautreaktionen (toxisch epidermale Nekrolyse und/oder Reaktionen der Mundschleimhaut – Hautrötung, Bläschenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber)
- niedriger Blutdruck
- Herzklopfen
- Husten
- Juckreiz, juckender Hautausschlag (Urtikaria)
- erhöhte Leberenzymwerte

Selten (bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein)

- Schwere allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen)
- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel)
- erhöhter Kreatininwert im Blut
- Hautrötung (Erythem)

Amlodipin

Bei Patienten, die nur Amlodipin eingenommen haben, wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Häufig (bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein)

- Schläfrigkeit
- Schwindel
- Kopfschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung)
- Hitzewallungen
- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Schwellungen der Knöchel
- Schwellungen
- Müdigkeit
- Herzklopfen (Palpitationen)

Gelegentlich (bis zu 1 von 100 Personen können betroffen sein)

- Schlaflosigkeit
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstzustände)
- Depression
- Zittern
- Geschmacksstörungen
- plötzlicher, vorübergehender Verlust des Bewusstseins
- verringerte Empfindlichkeit der Haut
- Kribbeln oder Gefühllosigkeit
- Sehstörungen (einschließlich Doppeltsehen)
- Ohrenklingeln
- niedriger Blutdruck
- Kurzatmigkeit
- laufende Nase
- Erbrechen
- Magenbeschwerden nach den Mahlzeiten
- veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)
- Mundtrockenheit
- Haarausfall
- purpurrote Hautflecken
- Hautverfärbung
- übermäßiges Schwitzen
- Juckreiz; Hautausschlag
- Hautausschlag am ganzen Körper
- Gelenkschmerzen
- Muskelschmerzen
- Muskelkrämpfe
- Rückenschmerzen
- Störungen beim Wasserlassen
- nächtlicher Harndrang
- häufiger Harndrang
- Impotenz
- Vergrößerung der Brust bei Männern

- Schmerzen im Brustkorb
- Schwäche
- Schmerzen
- Unwohlsein
- Gewichtszunahme
- Gewichtsabnahme

Selten (*bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein*)

- Verwirrtheit

Sehr selten (*weniger als 1 von 10.000 Personen können betroffen sein*)

- Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen und Blutplättchen
- allergische Reaktionen mit Anzeichen wie Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Atem- oder Schluckbeschwerden und Schwindel
- hoher Blutzucker
- erhöhte Muskelsteifigkeit und Unfähigkeit, sich zu strecken
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln mit Brennen in den Fingern und Zehen
- Herzanfall
- unregelmäßiger Herzschlag
- Entzündung der Blutgefäße
- Husten
- starke Schmerzen im Oberbauch
- Entzündung der Magenschleimhaut
- blutendes, empfindliches oder geschwollenes Zahnfleisch
- Leberentzündung
- Lebererkrankung, die zusammen mit einer gelblichen Verfärbung von Haut und Augen oder einer Dunkelfärbung des Urins auftreten kann
- abnorme Leberfunktionstests
- Angioödem (Atem- oder Schluckbeschwerden oder Schwellungen von Gesicht, Händen und Füßen, Augen, Lippen und/oder Zunge)
- Hautreaktionen mit Hautrötung und Abschälen der Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund; trockene Haut, Hautausschlag, Hautausschlag mit Juckreiz
- Ausschlag mit Abschuppen oder Abschälen der Haut; Hautausschlag, Rötung der Haut, Bläschen an Lippen, Augen oder Mund, Abschuppen der Haut, Fieber
- Schwellungen besonders des Gesichts und des Rachens
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonneneinstrahlung

Hydrochlorothiazid

Bei Patienten, die nur Hydrochlorothiazid eingenommen haben, wurden folgende Nebenwirkungen berichtet. Die Häufigkeit kann jedoch auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden:

Sehr häufig (*mehr als 1 von 10 Personen können betroffen sein*)

- niedrige Konzentration von Kalium im Blut
- Anstieg der Blutfette

Häufig (*bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein*)

- hohe Konzentration von Harnsäure im Blut
- niedrige Konzentration von Magnesium im Blut
- niedrige Konzentration von Natrium im Blut
- Schwindel, Ohnmachtsanfälle beim Aufstehen
- verminderter Appetit
- Übelkeit und Erbrechen
- juckender Hautausschlag und andere Arten von Hautausschlag
- Unvermögen eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten

Selten (*bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein*)

- niedrige Anzahl von Blutplättchen (manchmal mit Blutungen und Bluterguss unter der Haut)
- hohe Konzentration von Kalzium im Blut
- hohe Blutzuckerwerte
- Verschlechterung des diabetischen Stoffwechsellustandes
- traurige Stimmung (Depression)
- Schlafstörungen
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl
- Sehstörungen
- unregelmäßiger Herzschlag
- Bauchbeschwerden
- Verstopfung
- Durchfall
- Lebererkrankungen, die mit einer Gelbfärbung von Haut und Augen einhergehen kann
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht
- Zucker im Harn

Sehr selten (*weniger als 1 von 10.000 Personen können betroffen sein*)

- Fieber, rauher Hals oder Geschwüre im Mund, häufigeres Auftreten von Infektionen (vollständiges Fehlen oder eine zu geringe Anzahl von weißen Blutkörperchen)
- blasse Haut, Müdigkeit, Atemlosigkeit, dunkel-gefärbter Urin (hämolytische Anämie)
- Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Atem- oder Schluckbeschwerden, Schwindel (Überempfindlichkeitsreaktion)
- Verwirrung, Müdigkeit, Muskelzucken und -krämpfe, schnelles Atmen (hypochlorämische Alkalose)
- Schwierigkeiten beim Atmen mit Fieber, Husten, pfeifendem Atmen, Atemlosigkeit (Atemnot einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
- heftige Schmerzen im Oberbauch (Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Hautausschlag im Gesicht, Gelenkschmerzen, Muskelbeschwerden, Fieber (Lupus erythematodes)
- Entzündung der Blutgefäße mit Beschwerden wie Hautausschlag, purpurrote Flecken, Fieber (Vaskulitis)
- schwere Hauterkrankung mit Ausschlag, Hautrötung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälung der Haut, Fieber (toxisch epidermale Nekrolyse)

Nicht bekannt (*Häufigkeit kann aufgrund der vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden*)

- Schwäche
- Blutergüsse und häufige Infektionen (aplastische Anämie)
- Verschlechterung des Sehvermögens oder Schmerzen in den Augen aufgrund von hohem Druck (mögliche Anzeichen eines Engwinkelglaukoms)
- schwere Hauterkrankung, die zu Hautausschlag, roter Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber führt (Erythema multiforme)
- Muskelkrämpfe
- stark verminderte Harnmenge (mögliche Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung oder eines Nierenversagens), Schwäche (Asthenie)
- Fieber

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt. Möglicherweise müssen Sie die Einnahme von Rasiurio beenden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Rasitrio aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach Verwendbar bis und der Blisterpackung nach EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern.

Rasitrio-Tabletten in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rasitrio enthält

- Jede Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg Filmtablette enthält 300 mg Amlodipin (als Hemifumarat), 5 mg Amlodipin (als Besilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Povidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(II,III)-oxid (E172).

Wie Rasitrio aussieht und Inhalt der Packung

- Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten sind hellrosa, ovale Filmtabletten mit der Prägung „LIL“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Rasitrio ist in Kalenderblisterpackungen mit 14, 28, 56 oder 98 Tabletten erhältlich.

Es ist ebenfalls in Bündelpackungen mit 98 (2 Packungen zu 49) Tabletten in Kalenderblisterpackungen erhältlich.

Rasitrio ist in Blisterpackungen mit 30 oder 90 Tabletten erhältlich.

Rasitrio ist in Packungen mit 20x1 Tablette in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Es ist ebenfalls in Bündelpackungen mit 98x1 (2 Packungen zu 49x1) Tablette in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

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

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 80 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rasitrio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rasitrio beachten?
3. Wie ist Rasitrio einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rasitrio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rasitrio und wofür wird es angewendet?

Was Rasitrio ist

Rasitrio enthält die drei Wirkstoffe Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid. Alle Substanzen helfen dabei, einen hohen Blutdruck (Hypertonie) zu kontrollieren.

- Aliskiren gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten Renin-Hemmer. Diese verringern die vom Körper produzierte Menge von Angiotensin II. Angiotensin II bewirkt eine Verengung der Blutgefäße, wodurch der Blutdruck steigt. Eine Verringerung der Menge an Angiotensin II bewirkt, dass sich die Blutgefäße entspannen. Dies führt zu einer Senkung des Blutdrucks.
- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die Kalziumkanal-Blocker genannt werden und die helfen, einen hohen Blutdruck zu kontrollieren. Amlodipin bewirkt, dass sich die Blutgefäße erweitern und entspannen. Dadurch wird der Blutdruck gesenkt.
- Hydrochlorothiazid gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thiazid-Diuretika bezeichnet werden. Hydrochlorothiazid vergrößert die ausgeschiedene Urinmenge, wodurch ebenfalls der Blutdruck sinkt.

Ein hoher Blutdruck steigert die Arbeitsbelastung von Herz und Arterien. Wenn dieser Zustand lange anhält, können dadurch die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren geschädigt werden, was zu Schlaganfall, Herzversagen, Herzinfarkt oder Nierenversagen führen kann. Wenn der Blutdruck auf einen normalen Wert gesenkt wird, verringert sich das Risiko für die Entwicklung solcher Erkrankungen.

Wofür Rasitrio angewendet wird

Rasitrio wird angewendet, um einen hohen Blutdruck bei Erwachsenen zu behandeln, deren Blutdruck bereits durch Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, zusammen eingenommen als einzelne Arzneimittel, unter Kontrolle ist. Diese Patienten können von der Einnahme einer Tablette, die alle drei Wirkstoffe enthält, profitieren.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rasitrio beachten?

Rasitrio darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Aliskiren, Amlodipin, andere Arzneimittel vom Dihydropyridin-Typ (bekannt als Kalziumkanal-Blocker), Hydrochlorothiazid, Arzneimittel mit Sulfonamidabkömmlingen (Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegs- oder Harnwegsinfektionen) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie vermuten, dass Sie eine Allergie haben könnten, nehmen Sie Rasitrio nicht ein und fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn bei Ihnen die folgenden Formen eines Angioödems (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) aufgetreten sind:
 - Angioödem bei der Einnahme von Aliskiren,
 - angeborenes Angioödem,
 - Angioödem unbekannter Ursache.
- wenn Sie seit über 3 Monaten schwanger sind (Rasitrio wird auch während der Frühschwangerschaft nicht empfohlen – siehe Abschnitt „Schwangerschaft“).
- wenn Sie schwerwiegende Leberprobleme haben.
- wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben.
- wenn Sie keinen Harn produzieren können (Anurie).
- wenn der Kaliumspiegel in Ihrem Blut trotz Behandlung zu niedrig ist.
- wenn der Natriumspiegel in Ihrem Blut zu niedrig ist.
- wenn der Kalziumspiegel in Ihrem Blut zu hoch ist
- wenn Sie an Gicht leiden (Ablagerungen von Harnsäure-Kristallen in den Gelenken).
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
 - Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Transplantationen zur Verhinderung einer Organabstoßung oder zur Behandlung anderer Erkrankungen, wie z. B. rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis, verwendet wird),
 - Itraconazol (ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet wird),
 - Chinidin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).
- wenn Sie Diabetes mellitus haben oder Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist und Sie eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks anwenden:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
- wenn Sie einen sehr niedrigen Blutdruck haben.
- wenn Sie unter Schock, einschließlich einem kardiogenen Schock, stehen.
- wenn Ihre Herzklappe zur Schlagader verengt ist (Aortenstenose).
- wenn Sie an einer Funktionsstörung Ihres Herzens nach einem akutem Herzinfarkt leiden.

Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie Rasitrio nicht einnehmen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie Rasitrio einnehmen:

- wenn Sie an Erbrechen oder Durchfall leiden oder wenn Sie Diuretika einnehmen (Arzneimittel, die die Menge des von Ihnen produzierten Urins erhöhen).
- wenn Sie schon mal ein Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) bekommen haben. Wenn dies geschieht, beenden Sie die Einnahme von Rasitrio und kontaktieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie unter Herzproblemen leiden.
- wenn Sie eine salzarme Diät einhalten.
- wenn die Urinmenge über 24 Stunden oder länger deutlich abgenommen hat und/oder wenn Sie schwere Nierenprobleme (die z. B. eine Dialyse erfordern), einschließlich einer früheren

- Nierentransplantation oder einer Verengung oder einem Verschluss der Arterien, die Ihre Nieren mit Blut versorgen, haben.
- wenn Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist, wird Ihr Arzt sorgfältig abwägen, ob Rasitrio für Sie geeignet ist, und Sie möglicherweise sorgfältig überwachen.
 - wenn Sie an Leberproblemen leiden (Beeinträchtigung der Leberfunktion).
 - wenn Sie an Diabetes (Zuckerkrankheit) leiden.
 - wenn die Cholesterin- oder Triglyzeridwerte in Ihrem Blut hoch sind.
 - wenn Sie unter einer Erkrankung mit dem Namen „systemischer Lupus erythematodes“ leiden (auch „Lupus“ oder „SLE“ genannt).
 - wenn Sie unter einer Allergie oder unter Asthma leiden.
 - wenn Sie eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks anwenden:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.
 - oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
 - wenn Sie 65 Jahre oder älter sind (siehe Abschnitt „Ältere Patienten“ (65 Jahre oder älter) unten)
 - wenn Sie Beschwerden haben wie: ungewöhnlich starker Durst, Mundtrockenheit, allgemeines Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Schwächegefühl, niedriger Blutdruck, verringerte Urinmenge, Übelkeit, Erbrechen oder einen ungewöhnlich schnellen Herzschlag. Dies kann auf eine zu starke Wirkung von Hydrochlorothiazid (in Rasitrio enthalten) hinweisen.
 - wenn es bei Ihnen nach Sonneneinstrahlung zu Hautreaktionen wie Ausschlag kommt.
 - wenn Sie ein Abnehmen der Sehkraft oder Augenschmerzen haben. Diese könnten Anzeichen für einen Druckanstieg in Ihren Augen sein und können innerhalb von Stunden bis Wochen nach Einnahme von Rasitrio auftreten. Das kann zu einer dauerhaften Einschränkung des Sehvermögens führen, wenn es nicht behandelt wird.
 - wenn Sie an einer Nierenarterienstenose leiden (Verengung der Blutgefäße, die zu einer oder beide Nieren führen).
 - wenn Sie an einer schwerwiegenden Herzleistungsschwäche leiden (eine Art der Herzerkrankung, bei der das Herz nicht genug Blut durch den Körper pumpen kann).

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Die Einnahme von Rasitrio wird in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht empfohlen, und es darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da die Einnahme von Rasitrio in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft“).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Rasitrio bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie 65 Jahre oder älter sind, da Sie möglicherweise anfälliger sind für Nebenwirkungen bezogen auf niedrigen Blutdruck (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Ihr Arzt wird sorgfältig prüfen, ob Rasitrio für Sie geeignet ist. Wenn Sie 75 Jahre oder älter sind, kann Ihr Arzt eine häufigere Kontrolle Ihres Blutdrucks anordnen.

Bei der Mehrzahl der Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, zeigt die Dosierung von 300 mg Aliskiren keinen zusätzlichen Nutzen für die Blutdrucksenkung im Vergleich zur Dosierung von 150 mg.

Einnahme von Rasitrio zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Nehmen Sie Rasitrio nicht ein und informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Transplantationen zur Verhinderung einer Organabstoßung oder zur Behandlung anderer Erkrankungen, wie z. B. rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis, verwendet wird).
- Itraconazol (ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet wird).
- Chinidin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).
- Eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks, wenn Sie Diabetes mellitus haben oder Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.
 - oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel oder Substanzen, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin.
- Arzneimittel, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut senken können, wie Diuretika (Wassertabletten), Corticosteroide, Abführmittel, Carbenoxolon, Amphotericin oder Penicillin G.
- Arzneimittel gegen hohen Blutdruck einschließlich Methyllopa.
- blutdrucksteigernde Arzneimittel wie Noradrenalin oder Adrenalin.
- Arzneimittel, die „Torsades de pointes“ (unregelmäßiger Herzschlag) hervorrufen können, wie Antiarrhythmika (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen) und einige Antipsychotika.
- Ketoconazol, ein Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen.
- Verapamil, ein Arzneimittel zur Blutdrucksenkung, zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder der Angina pectoris.
- Clarithromycin, Telithromycin und Erythromycin, also Antibiotika, die zur Behandlung von Infektionen verwendet werden.
- Amiodaron, ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen verwendet wird.
- Atorvastatin, ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels verwendet wird.
- Furosemid oder Torasemid, Arzneimittel, die zu den als Diuretika bekannten Medikamenten gehören und verwendet werden, um die von Ihnen ausgeschiedene Menge an Urin zu erhöhen und die ebenfalls zur Behandlung einer bestimmten Herzerkrankung (Herzinsuffizienz) oder von Ödemen (Schwellungen) verwendet werden.
- Arzneimittel, die die Menge an Natrium in Ihrem Blut senken können, wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika (Carbamazepin).
- Rifampicin, ein Arzneimittel, das zur Vorbeugung oder Behandlung von Infektionen verwendet wird.
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Arzneimittel zur Stimmungsaufhellung.
- Arzneimittel, die zur Schmerzlinderung eingesetzt werden, wie nicht steroidale Antirheumatika (NSAIDs), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer (Cox-2-Hemmer) (vorwiegend bei Patienten über 65 Jahre verwendet).
- Diltiazem, ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen.
- Ritonavir, ein Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen.
- Lithium (ein Arzneimittel, das zur Behandlung bestimmter Arten von Depression verwendet wird).
- bestimmte Abführmittel.
- Arzneimittel zur Behandlung der Gicht wie Allopurinol.
- Digoxin oder andere Digitalisglykoside (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen).
- Vitamin D und Calciumsalze.

- Eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.
- oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen.
- Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes (Präparate zum Einnehmen wie Metformin oder Insuline).
- Arzneimittel, die zu einem Anstieg des Blutzuckers führen können, wie Beta-Blocker und Diazoxid.
- Steroide.
- zytotoxische Arzneimittel (zur Krebsbehandlung) wie Methotrexat oder Cyclophosphamid.
- Arzneimittel zur Behandlung der Arthritis.
- Arzneimittel zur Behandlung von Geschwüren und Entzündungen der Speiseröhre (z. B. Carbenoxolon).
- Muskelrelaxantien (Arzneimittel, welche bei Operationen verwendet werden, um die Muskeln zu entspannen).
- Amantadin (ein Anti-Parkinson-Mittel, das auch zur Behandlung oder Vorbeugung von durch Viren verursachte Erkrankungen verwendet wird).
- anticholinerge Wirkstoffe (Arzneimittel zur Behandlung einer Reihe von Erkrankungen wie Krämpfe im Magen-Darm-Bereich, Krämpfe der Harnblase, Asthma, Reisekrankheit, Muskelkrämpfe, Parkinsonkrankheit und zur Unterstützung der Narkose).
- Colestyramin, Colestipol oder andere Ionenaustauscherharze (Substanzen, die hauptsächlich zur Behandlung hoher Blutfettwerte verwendet werden).
- Alkohol, Schlafmittel und Anästhetika (Narkosemittel) welche die Durchführung von Operationen und anderen Eingriffen ermöglichen).
- jodhaltige Röntgenkontrastmittel (Arzneimittel, die bei bildgebenden Untersuchungen eingesetzt werden).

Möglicherweise wird Ihr Arzt Ihre Dosierung ändern und/oder weitere Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Furosemid oder Torasemid, Arzneimittel, die zu den als Diuretika bekannten Medikamenten gehören und verwendet werden, um die von Ihnen ausgeschiedene Menge an Urin zu erhöhen und die ebenfalls zur Behandlung einer bestimmten Herzerkrankung (Herzinsuffizienz) oder von Ödemen (Schwellungen) verwendet werden.
- einige Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen wie z. B. Ketoconazol, Amphotericin oder Penicillin G.

Einnahme von Rasitrio zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten dieses Arzneimittel einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

Aufgrund des Hydrochlorothiazid-Anteils in Rasitrio kann ein verstärktes Schwindelgefühl beim Aufstehen, insbesondere beim Aufstehen aus der Sitzposition, auftreten, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Alkohol trinken.

Schwangerschaft

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe Abschnitt „Rasitrio darf nicht eingenommen werden“). Wenn sie während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger werden, beenden Sie sofort die Einnahme und sprechen mit Ihrem Arzt. Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Rasitrio vor einer Schwangerschaft abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Rasitrio in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und

Rasitrio darf nicht mehr eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als drei Monaten schwanger sind, da die Einnahme von Rasitrio in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Rasitrio wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen; Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann bei Ihnen Schwindel auslösen. Fahren Sie nicht und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, wenn Ihnen schwindlig wird.

3. Wie ist Rasitrio einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein und erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosis. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Dosis von Rasitrio ist eine Tablette einmal täglich.

Art der Anwendung

Schlucken Sie die ganze Tablette mit etwas Wasser. Sie sollten dieses Arzneimittel einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Rasitrio eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Rasitrio-Tabletten eingenommen haben, suchen Sie sofort einen Arzt auf. Sie benötigen vielleicht ärztliche Hilfe.

Wenn Sie die Einnahme von Rasitrio vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels vergessen haben, holen Sie dies nach, sobald Sie sich daran erinnern und nehmen Sie danach die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Wenn es jedoch schon fast Zeit für Ihre nächste Dosis ist, nehmen Sie einfach die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. **Nehmen Sie nicht** die doppelte Menge (zwei Tabletten auf einmal) ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittel nicht, auch wenn Sie sich wohl fühlen (außer Ihr Arzt sagt Ihnen, dass Sie die Einnahme beenden sollen).

Personen mit hohem Blutdruck bemerken oft keine Anzeichen dieses Problems. Viele können sich völlig gesund fühlen. Es ist sehr wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes einnehmen, um die besten Ergebnisse zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern. Halten Sie Ihre Arzttermine ein, auch wenn Sie sich wohl fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen, die bei mit Rasisrio behandelten Patienten beobachtet wurden, waren:

Häufig (bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein)

- Schwindel
- niedriger Blutdruck
- Schwellung der Hände, Knöchel und Füße (periphere Ödeme)

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen zu Beginn der Behandlung auftritt:

Zu Beginn der Behandlung mit Rasisrio können in Verbindung mit einem niedrigen Blutdruck Ohnmachtsanfälle und/oder Benommenheit auftreten. Patienten ab 65 Jahre oder älter sind anfälliger für Nebenwirkungen bezogen auf niedrigen Blutdruck. In klinischen Studien trat niedriger Blutdruck bei Patienten, die Rasisrio einnahmen, häufiger auf als bei Patienten, die Zweifach-Kombinationen mit Aliskiren/Amlodipin, Aliskiren/Hydrochlorothiazid oder Amlodipin/Hydrochlorothiazid einnahmen (siehe Abschnitt 2).

Die folgenden, möglicherweise schweren Nebenwirkungen wurden bei Arzneimitteln, die nur Aliskiren, Amlodipin oder Hydrochlorothiazid allein enthalten, berichtet.

Aliskiren

Manche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein (Häufigkeit nicht bekannt):

Bei einigen Patienten (bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein) sind diese schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten. **Wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, informieren Sie sofort Ihren Arzt.**

- Schwere allergische Reaktionen mit Anzeichen wie Hautausschlag, Juckreiz, Anschwellen des Gesichts, der Lippen oder der Zunge, Schwierigkeiten beim Atmen, Schwindel.
- Übelkeit, Appetitlosigkeit, dunkel gefärbter Urin oder Gelbfärbung der Haut und Augen (Anzeichen einer Lebererkrankung).

Mögliche Nebenwirkungen

Häufig (bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein)

- Durchfall
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- hoher Kaliumwert im Blut
- Schwindel

Gelegentlich (bis zu 1 von 100 Personen können betroffen sein)

- Hautausschlag (dies kann auch ein Anzeichen von allergischen Reaktionen oder Angioödem sein – siehe nachfolgend unter „selten“)
- Nierenprobleme einschließlich akutes Nierenversagen (stark verringerte Urinmenge)
- Schwellung der Hände, Knöchel oder Füße (peripheres Ödem)
- schwere Hautreaktionen (toxisch epidermale Nekrolyse und/oder Reaktionen der Mundschleimhaut – Hautrötung, Bläschenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber)
- niedriger Blutdruck
- Herzklopfen
- Husten
- Juckreiz, juckender Hautausschlag (Urtikaria)
- erhöhte Leberenzymwerte

Selten (bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein)

- Schwere allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen)
- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel)
- erhöhter Kreatininwert im Blut
- Hautrötung (Erythem)

Amlodipin

Bei Patienten, die nur Amlodipin eingenommen haben, wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Häufig (bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein)

- Schläfrigkeit
- Schwindel
- Kopfschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung)
- Hitzewallungen
- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Schwellungen der Knöchel
- Schwellungen
- Müdigkeit
- Herzklopfen (Palpitationen)

Gelegentlich (bis zu 1 von 100 Personen können betroffen sein)

- Schlaflosigkeit
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstzustände)
- Depression
- Zittern
- Geschmacksstörungen
- plötzlicher, vorübergehender Verlust des Bewusstseins
- verringerte Empfindlichkeit der Haut
- Kribbeln oder Gefühllosigkeit
- Sehstörungen (einschließlich Doppeltsehen)
- Ohrenklingeln
- niedriger Blutdruck
- Kurzatmigkeit
- laufende Nase
- Erbrechen
- Magenbeschwerden nach den Mahlzeiten
- veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)
- Mundtrockenheit
- Haarausfall
- purpurrote Hautflecken
- Hautverfärbung
- übermäßiges Schwitzen
- Juckreiz; Hautausschlag
- Hautausschlag am ganzen Körper
- Gelenkschmerzen
- Muskelschmerzen
- Muskelkrämpfe
- Rückenschmerzen
- Störungen beim Wasserlassen
- nächtlicher Harndrang
- häufiger Harndrang
- Impotenz
- Vergrößerung der Brust bei Männern

- Schmerzen im Brustkorb
- Schwäche
- Schmerzen
- Unwohlsein
- Gewichtszunahme
- Gewichtsabnahme

Selten (*bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein*)

- Verwirrtheit

Sehr selten (*weniger als 1 von 10.000 Personen können betroffen sein*)

- Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen und Blutplättchen
- allergische Reaktionen mit Anzeichen wie Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Atem- oder Schluckbeschwerden und Schwindel
- hoher Blutzucker
- erhöhte Muskelsteifigkeit und Unfähigkeit, sich zu strecken
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln mit Brennen in den Fingern und Zehen
- Herzanfall
- unregelmäßiger Herzschlag
- Entzündung der Blutgefäße
- Husten
- starke Schmerzen im Oberbauch
- Entzündung der Magenschleimhaut
- blutendes, empfindliches oder geschwollenes Zahnfleisch
- Leberentzündung
- Lebererkrankung, die zusammen mit einer gelblichen Verfärbung von Haut und Augen oder einer Dunkelfärbung des Urins auftreten kann
- abnorme Leberfunktionstests
- Angioödem (Atem- oder Schluckbeschwerden oder Schwellungen von Gesicht, Händen und Füßen, Augen, Lippen und/oder Zunge)
- Hautreaktionen mit Hautrötung und Abschälen der Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund; trockene Haut, Hautausschlag, Hautausschlag mit Juckreiz
- Ausschlag mit Abschuppen oder Abschälen der Haut; Hautausschlag, Rötung der Haut, Bläschen an Lippen, Augen oder Mund, Abschuppen der Haut, Fieber
- Schwellungen besonders des Gesichts und des Rachens
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonneneinstrahlung

Hydrochlorothiazid

Bei Patienten, die nur Hydrochlorothiazid eingenommen haben, wurden folgende Nebenwirkungen berichtet. Die Häufigkeit kann jedoch auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden:

Sehr häufig (*mehr als 1 von 10 Personen können betroffen sein*)

- niedrige Konzentration von Kalium im Blut
- Anstieg der Blutfette

Häufig (*bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein*)

- hohe Konzentration von Harnsäure im Blut
- niedrige Konzentration von Magnesium im Blut
- niedrige Konzentration von Natrium im Blut
- Schwindel, Ohnmachtsanfälle beim Aufstehen
- verminderter Appetit
- Übelkeit und Erbrechen
- juckender Hautausschlag und andere Arten von Hautausschlag
- Unvermögen eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten

Selten (*bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein*)

- niedrige Anzahl von Blutplättchen (manchmal mit Blutungen und Bluterguss unter der Haut)
- hohe Konzentration von Kalzium im Blut
- hohe Blutzuckerwerte
- Verschlechterung des diabetischen Stoffwechszustandes
- traurige Stimmung (Depression)
- Schlafstörungen
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl
- Sehstörungen
- unregelmäßiger Herzschlag
- Bauchbeschwerden
- Verstopfung
- Durchfall
- Lebererkrankungen, die mit einer Gelbfärbung von Haut und Augen einhergehen kann
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht
- Zucker im Harn

Sehr selten (*weniger als 1 von 10.000 Personen können betroffen sein*)

- Fieber, rauher Hals oder Geschwüre im Mund, häufigeres Auftreten von Infektionen (vollständiges Fehlen oder eine zu geringe Anzahl von weißen Blutkörperchen)
- blasse Haut, Müdigkeit, Atemlosigkeit, dunkel-gefärbter Urin (hämolytische Anämie)
- Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Atem- oder Schluckbeschwerden, Schwindel (Überempfindlichkeitsreaktion)
- Verwirrung, Müdigkeit, Muskelzucken und -krämpfe, schnelles Atmen (hypochlorämische Alkalose)
- Schwierigkeiten beim Atmen mit Fieber, Husten, pfeifendem Atmen, Atemlosigkeit (Atemnot einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
- heftige Schmerzen im Oberbauch (Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Hautausschlag im Gesicht, Gelenkschmerzen, Muskelbeschwerden, Fieber (Lupus erythematodes)
- Entzündung der Blutgefäße mit Beschwerden wie Hautausschlag, purpurrote Flecken, Fieber (Vaskulitis)
- schwere Hauterkrankung mit Ausschlag, Hautrötung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälung der Haut, Fieber (toxisch epidermale Nekrolyse)

Nicht bekannt (*Häufigkeit kann aufgrund der vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden*)

- Schwäche
- Blutergüsse und häufige Infektionen (aplastische Anämie)
- Verschlechterung des Sehvermögens oder Schmerzen in den Augen aufgrund von hohem Druck (mögliche Anzeichen eines Engwinkelglaukoms)
- schwere Hauterkrankung, die zu Hautausschlag, roter Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber führt (Erythema multiforme)
- Muskelkrämpfe
- stark verminderte Harnmenge (mögliche Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung oder eines Nierenversagens), Schwäche (Asthenie)
- Fieber

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt. Möglicherweise müssen Sie die Einnahme von Rasiurio beenden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Rasitrio aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach Verwendbar bis und der Blisterpackung nach EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern.

Rasitrio-Tabletten in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rasitrio enthält

- Jede Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg Filmtablette enthält 300 mg Alikiren (als Hemifumarat), 5 mg Amlodipin (als Besilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Povidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum, Eisen(II,III)-oxid (E 172) Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(III)hydroxidoxid x H₂O (E172).

Wie Rasitrio aussieht und Inhalt der Packung

- Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten sind schwach orange-braune, ovale Filmtabletten mit der Prägung „OIO“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Rasitrio ist in Kalenderblisterpackungen mit 14, 28, 56 oder 98 Tabletten erhältlich.

Es ist ebenfalls in Bündelpackungen mit 98 (2 Packungen zu 49) Tabletten in Kalenderblisterpackungen erhältlich.

Rasitrio ist in Blisterpackungen mit 30 oder 90 Tabletten erhältlich.

Rasitrio ist in Packungen mit 2x1 Tablette in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Es ist ebenfalls in Bündelpackungen mit 98x1 (2 Packungen zu 49x1) Tablette in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

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

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 80 11

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rasitrio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rasitrio beachten?
3. Wie ist Rasitrio einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rasitrio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rasitrio und wofür wird es angewendet?

Was Rasitrio ist

Rasitrio enthält die drei Wirkstoffe Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid. Alle Substanzen helfen dabei, einen hohen Blutdruck (Hypertonie) zu kontrollieren.

- Aliskiren gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten Renin-Hemmer. Diese verringern die vom Körper produzierte Menge von Angiotensin II. Angiotensin II bewirkt eine Verengung der Blutgefäße, wodurch der Blutdruck steigt. Eine Verringerung der Menge an Angiotensin II bewirkt, dass sich die Blutgefäße entspannen. Dies führt zu einer Senkung des Blutdrucks.
- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die Kalziumkanal-Blocker genannt werden und die helfen, einen hohen Blutdruck zu kontrollieren. Amlodipin bewirkt, dass sich die Blutgefäße erweitern und entspannen. Dadurch wird der Blutdruck gesenkt.
- Hydrochlorothiazid gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thiazid-Diuretika bezeichnet werden. Hydrochlorothiazid vergrößert die ausgeschiedene Urinmenge, wodurch ebenfalls der Blutdruck sinkt.

Ein hoher Blutdruck steigert die Arbeitsbelastung von Herz und Arterien. Wenn dieser Zustand lange anhält, können dadurch die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren geschädigt werden, was zu Schlaganfall, Herzversagen, Herzinfarkt oder Nierenversagen führen kann. Wenn der Blutdruck auf einen normalen Wert gesenkt wird, verringert sich das Risiko für die Entwicklung solcher Erkrankungen.

Wofür Rasitrio angewendet wird

Rasitrio wird angewendet, um einen hohen Blutdruck bei Erwachsenen zu behandeln, deren Blutdruck bereits durch Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, zusammen eingenommen als einzelne Arzneimittel, unter Kontrolle ist. Diese Patienten können von der Einnahme einer Tablette, die alle drei Wirkstoffe enthält, profitieren.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rasitrio beachten?

Rasitrio darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Aliskiren, Amlodipin, andere Arzneimittel vom Dihydropyridin-Typ (bekannt als Kalziumkanal-Blocker), Hydrochlorothiazid, Arzneimittel mit Sulfonamidabkömmlingen (Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegs- oder Harnwegsinfektionen) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie vermuten, dass Sie eine Allergie haben könnten, nehmen Sie Rasitrio nicht ein und fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn bei Ihnen die folgenden Formen eines Angioödems (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) aufgetreten sind:
 - Angioödem bei der Einnahme von Aliskiren,
 - angeborenes Angioödem,
 - Angioödem unbekannter Ursache.
- wenn Sie seit über 3 Monaten schwanger sind (Rasitrio wird auch während der Frühschwangerschaft nicht empfohlen – siehe Abschnitt „Schwangerschaft“).
- wenn Sie schwerwiegende Leberprobleme haben.
- wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben.
- wenn Sie keinen Harn produzieren können (Anurie).
- wenn der Kaliumspiegel in Ihrem Blut trotz Behandlung zu niedrig ist.
- wenn der Natriumspiegel in Ihrem Blut zu niedrig ist.
- wenn der Kalziumspiegel in Ihrem Blut zu hoch ist
- wenn Sie an Gicht leiden (Ablagerungen von Harnsäure-Kristallen in den Gelenken).
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
 - Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Transplantationen zur Verhinderung einer Organabstoßung oder zur Behandlung anderer Erkrankungen, wie z. B. rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis, verwendet wird),
 - Itraconazol (ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet wird),
 - Chinidin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).
- wenn Sie Diabetes mellitus haben oder Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist und Sie eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks anwenden:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
- wenn Sie einen sehr niedrigen Blutdruck haben.
- wenn Sie unter Schock, einschließlich einem kardiogenen Schock, stehen.
- wenn Ihre Herzklappe zur Schlagader verengt ist (Aortenstenose).
- wenn Sie an einer Funktionsstörung Ihres Herzens nach einem akutem Herzinfarkt leiden.

Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie Rasitrio nicht einnehmen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie Rasitrio einnehmen:

- wenn Sie an Erbrechen oder Durchfall leiden oder wenn Sie Diuretika einnehmen (Arzneimittel, die die Menge des von Ihnen produzierten Urins erhöhen).
- wenn Sie schon mal ein Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) bekommen haben. Wenn dies geschieht, beenden Sie die Einnahme von Rasitrio und kontaktieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie unter Herzproblemen leiden.
- wenn Sie eine salzarme Diät einhalten.
- wenn die Urinmenge über 24 Stunden oder länger deutlich abgenommen hat und/oder wenn Sie schwere Nierenprobleme (die z. B. eine Dialyse erfordern), einschließlich einer früheren

- Nierentransplantation oder einer Verengung oder einem Verschluss der Arterien, die Ihre Nieren mit Blut versorgen, haben.
- wenn Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist, wird Ihr Arzt sorgfältig abwägen, ob Rasitrio für Sie geeignet ist, und Sie möglicherweise sorgfältig überwachen.
 - wenn Sie an Leberproblemen leiden (Beeinträchtigung der Leberfunktion).
 - wenn Sie an Diabetes (Zuckerkrankheit) leiden.
 - wenn die Cholesterin- oder Triglyzeridwerte in Ihrem Blut hoch sind.
 - wenn Sie unter einer Erkrankung mit dem Namen „systemischer Lupus erythematodes“ leiden (auch „Lupus“ oder „SLE“ genannt).
 - wenn Sie unter einer Allergie oder unter Asthma leiden.
 - wenn Sie eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks anwenden:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.
 oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
 - wenn Sie 65 Jahre oder älter sind (siehe Abschnitt „Ältere Patienten“ (65 Jahre oder älter) unten)
 - wenn Sie Beschwerden haben wie: ungewöhnlich starker Durst, Mundtrockenheit, allgemeines Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Schwächegefühl, niedriger Blutdruck, verringerte Urinmenge, Übelkeit, Erbrechen oder einen ungewöhnlich schnellen Herzschlag. Dies kann auf eine zu starke Wirkung von Hydrochlorothiazid (in Rasitrio enthalten) hinweisen.
 - wenn es bei Ihnen nach Sonneneinstrahlung zu Hautreaktionen wie Ausschlag kommt.
 - wenn Sie ein Abnehmen der Sehkraft oder Augenschmerzen haben. Diese könnten Anzeichen für einen Druckanstieg in Ihren Augen sein und können innerhalb von Stunden bis Wochen nach Einnahme von Rasitrio auftreten. Das kann zu einer dauerhaften Einschränkung des Sehvermögens führen, wenn es nicht behandelt wird.
 - wenn Sie an einer Nierenarterienstenose leiden (Verengung der Blutgefäße, die zu einer oder beide Nieren führen).
 - wenn Sie an einer schwerwiegenden Herzleistungsschwäche leiden (eine Art der Herzerkrankung, bei der das Herz nicht genug Blut durch den Körper pumpen kann).

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Die Einnahme von Rasitrio wird in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht empfohlen, und es darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da die Einnahme von Rasitrio in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft“).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Rasitrio bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie 65 Jahre oder älter sind, da Sie möglicherweise anfälliger sind für Nebenwirkungen bezogen auf niedrigen Blutdruck (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Ihr Arzt wird sorgfältig prüfen, ob Rasitrio für Sie geeignet ist. Wenn Sie 75 Jahre oder älter sind, kann Ihr Arzt eine häufigere Kontrolle Ihres Blutdrucks anordnen.

Bei der Mehrzahl der Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, zeigt die Dosierung von 300 mg Aliskiren keinen zusätzlichen Nutzen für die Blutdrucksenkung im Vergleich zur Dosierung von 150 mg.

Einnahme von Rasitrio zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Nehmen Sie Rasitrio nicht ein und informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Transplantationen zur Verhinderung einer Organabstoßung oder zur Behandlung anderer Erkrankungen, wie z. B. rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis, verwendet wird).
- Itraconazol (ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet wird).
- Chinidin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).
- Eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks, wenn Sie Diabetes mellitus haben oder Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel oder Substanzen, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin.
- Arzneimittel, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut senken können, wie Diuretika (Wassertabletten), Corticosteroide, Abführmittel, Carbenoxolon, Amphotericin oder Penicillin G.
- Arzneimittel gegen hohen Blutdruck einschließlich Methyllopa.
- blutdrucksteigernde Arzneimittel wie Noradrenalin oder Adrenalin.
- Arzneimittel, die „Torsades de pointes“ (unregelmäßiger Herzschlag) hervorrufen können, wie Antiarrhythmika (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen) und einige Antipsychotika.
- Ketoconazol, ein Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen.
- Verapamil, ein Arzneimittel zur Blutdrucksenkung, zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder der Angina pectoris.
- Clarithromycin, Telithromycin und Erythromycin, also Antibiotika, die zur Behandlung von Infektionen verwendet werden.
- Amiodaron, ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen verwendet wird.
- Atorvastatin, ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels verwendet wird.
- Furosemid oder Torasemid, Arzneimittel, die zu den als Diuretika bekannten Medikamenten gehören und verwendet werden, um die von Ihnen ausgeschiedene Menge an Urin zu erhöhen und die ebenfalls zur Behandlung einer bestimmten Herzerkrankung (Herzinsuffizienz) oder von Ödemen (Schwellungen) verwendet werden.
- Arzneimittel, die die Menge an Natrium in Ihrem Blut senken können, wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika (Carbamazepin).
- Rifampicin, ein Arzneimittel, das zur Vorbeugung oder Behandlung von Infektionen verwendet wird.
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Arzneimittel zur Stimmungsaufhellung.
- Arzneimittel, die zur Schmerzlinderung eingesetzt werden, wie nicht steroidale Antirheumatika (NSAIDs), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer (Cox-2-Hemmer) (vorwiegend bei Patienten über 65 Jahre verwendet).
- Diltiazem, ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen.
- Ritonavir, ein Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen.
- Lithium (ein Arzneimittel, das zur Behandlung bestimmter Arten von Depression verwendet wird).
- bestimmte Abführmittel.
- Arzneimittel zur Behandlung der Gicht wie Allopurinol.
- Digoxin oder andere Digitalisglykoside (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen).
- Vitamin D und Calciumsalze.

- Eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.
 - oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen.
- Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes (Präparate zum Einnehmen wie Metformin oder Insuline).
- Arzneimittel, die zu einem Anstieg des Blutzuckers führen können, wie Beta-Blocker und Diazoxid.
- Steroide.
- zytotoxische Arzneimittel (zur Krebsbehandlung) wie Methotrexat oder Cyclophosphamid.
- Arzneimittel zur Behandlung der Arthritis.
- Arzneimittel zur Behandlung von Geschwüren und Entzündungen der Speiseröhre (z. B. Carbenoxolon).
- Muskelrelaxantien (Arzneimittel, welche bei Operationen verwendet werden, um die Muskeln zu entspannen).
- Amantadin (ein Anti-Parkinson-Mittel, das auch zur Behandlung oder Vorbeugung von durch Viren verursachte Erkrankungen verwendet wird).
- anticholinerge Wirkstoffe (Arzneimittel zur Behandlung einer Reihe von Erkrankungen wie Krämpfe im Magen-Darm-Bereich, Krämpfe der Harnblase, Asthma, Reisekrankheit, Muskelkrämpfe, Parkinsonkrankheit und zur Unterstützung der Narkose).
- Colestyramin, Colestipol oder andere Ionenaustauscherharze (Substanzen, die hauptsächlich zur Behandlung hoher Blutfettwerte verwendet werden).
- Alkohol, Schlafmittel und Anästhetika (Narkosemittel) welche die Durchführung von Operationen und anderen Eingriffen ermöglichen).
- jodhaltige Röntgenkontrastmittel (Arzneimittel, die bei bildgebenden Untersuchungen eingesetzt werden).

Möglicherweise wird Ihr Arzt Ihre Dosierung ändern und/oder weitere Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Furosemid oder Torasemid, Arzneimittel, die zu den als Diuretika bekannten Medikamenten gehören und verwendet werden, um die von Ihnen ausgeschiedene Menge an Urin zu erhöhen und die ebenfalls zur Behandlung einer bestimmten Herzerkrankung (Herzinsuffizienz) oder von Ödemen (Schwellungen) verwendet werden.
- einige Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen wie z. B. Ketoconazol, Amphotericin oder Penicillin G.

Einnahme von Rasitrio zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten dieses Arzneimittel einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

Aufgrund des Hydrochlorothiazid-Anteils in Rasitrio kann ein verstärktes Schwindelgefühl beim Aufstehen, insbesondere beim Aufstehen aus der Sitzposition, auftreten, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Alkohol trinken.

Schwangerschaft

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe Abschnitt „Rasitrio darf nicht eingenommen werden“). Wenn sie während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger werden, beenden Sie sofort die Einnahme und sprechen mit Ihrem Arzt. Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Rasitrio vor einer Schwangerschaft abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Rasitrio in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und

Rasitrio darf nicht mehr eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als drei Monaten schwanger sind, da die Einnahme von Rasitrio in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Rasitrio wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen; Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann bei Ihnen Schwindel auslösen. Fahren Sie nicht und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, wenn Ihnen schwindlig wird.

3. Wie ist Rasitrio einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein und erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosis. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Dosis von Rasitrio ist eine Tablette einmal täglich.

Art der Anwendung

Schlucken Sie die ganze Tablette mit etwas Wasser. Sie sollten dieses Arzneimittel einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Rasitrio eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Rasitrio-Tabletten eingenommen haben, suchen Sie sofort einen Arzt auf. Sie benötigen vielleicht ärztliche Hilfe.

Wenn Sie die Einnahme von Rasitrio vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels vergessen haben, holen Sie dies nach, sobald Sie sich daran erinnern und nehmen Sie danach die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Wenn es jedoch schon fast Zeit für Ihre nächste Dosis ist, nehmen Sie einfach die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. **Nehmen Sie nicht** die doppelte Menge (zwei Tabletten auf einmal) ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittel nicht, auch wenn Sie sich wohl fühlen (außer Ihr Arzt sagt Ihnen, dass Sie die Einnahme beenden sollen).

Personen mit hohem Blutdruck bemerken oft keine Anzeichen dieses Problems. Viele können sich völlig gesund fühlen. Es ist sehr wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes einnehmen, um die besten Ergebnisse zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern. Halten Sie Ihre Arzttermine ein, auch wenn Sie sich wohl fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen, die bei mit Rasitrio behandelten Patienten beobachtet wurden, waren:

Häufig (bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein)

- Schwindel
- niedriger Blutdruck
- Schwellung der Hände, Knöchel und Füße (periphere Ödeme)

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen zu Beginn der Behandlung auftritt:

Zu Beginn der Behandlung mit Rasitrio können in Verbindung mit einem niedrigen Blutdruck Ohnmachtsanfälle und/oder Benommenheit auftreten. Patienten ab 65 Jahre oder älter sind anfälliger für Nebenwirkungen bezogen auf niedrigen Blutdruck. In klinischen Studien trat niedriger Blutdruck bei Patienten, die Rasitrio einnahmen, häufiger auf als bei Patienten, die Zweifach-Kombinationen mit Aliskiren/Amlodipin, Aliskiren/Hydrochlorothiazid oder Amlodipin/Hydrochlorothiazid einnahmen (siehe Abschnitt 2).

Die folgenden, möglicherweise schweren Nebenwirkungen wurden bei Arzneimitteln, die nur Aliskiren, Amlodipin oder Hydrochlorothiazid allein enthalten, berichtet.

Aliskiren

Manche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein (Häufigkeit nicht bekannt):

Bei einigen Patienten (bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein) sind diese schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten. **Wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, informieren Sie sofort Ihren Arzt.**

- Schwere allergische Reaktionen mit Anzeichen wie Hautausschlag, Juckreiz, Anschwellen des Gesichts, der Lippen oder der Zunge, Schwierigkeiten beim Atmen, Schwindel.
- Übelkeit, Appetitlosigkeit, dunkel gefärbter Urin oder Gelbfärbung der Haut und Augen (Anzeichen einer Lebererkrankung).

Mögliche Nebenwirkungen

Häufig (bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein)

- Durchfall
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- hoher Kaliumwert im Blut
- Schwindel

Gelegentlich (bis zu 1 von 100 Personen können betroffen sein)

- Hautausschlag (dies kann auch ein Anzeichen von allergischen Reaktionen oder Angioödem sein – siehe nachfolgend unter „selten“)
- Nierenprobleme einschließlich akutes Nierenversagen (stark verringerte Urinmenge)
- Schwellung der Hände, Knöchel oder Füße (peripheres Ödem)
- schwere Hautreaktionen (toxisch epidermale Nekrolyse und/oder Reaktionen der Mundschleimhaut – Hautrötung, Bläschenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber)
- niedriger Blutdruck
- Herzklopfen
- Husten
- Juckreiz, juckender Hautausschlag (Urtikaria)
- erhöhte Leberenzymwerte

Selten (bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein)

- Schwere allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen)
- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- Angioödeme (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel)
- erhöhter Kreatininwert im Blut
- Hautrötung (Erythem)

Amlodipin

Bei Patienten, die nur Amlodipin eingenommen haben, wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Häufig (bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein)

- Schläfrigkeit
- Schwindel
- Kopfschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung)
- Hitzewallungen
- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Schwellungen der Knöchel
- Schwellungen
- Müdigkeit
- Herzklopfen (Palpitationen)

Gelegentlich (bis zu 1 von 100 Personen können betroffen sein)

- Schlaflosigkeit
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstzustände)
- Depression
- Zittern
- Geschmacksstörungen
- plötzlicher, vorübergehender Verlust des Bewusstseins
- verringerte Empfindlichkeit der Haut
- Kribbeln oder Gefühllosigkeit
- Sehstörungen (einschließlich Doppeltsehen)
- Ohrenklingeln
- niedriger Blutdruck
- Kurzatmigkeit
- laufende Nase
- Erbrechen
- Magenbeschwerden nach den Mahlzeiten
- veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)
- Mundtrockenheit
- Haarausfall
- purpurrote Hautflecken
- Hautverfärbung
- übermäßiges Schwitzen
- Juckreiz; Hautausschlag
- Hautausschlag am ganzen Körper
- Gelenkschmerzen
- Muskelschmerzen
- Muskelkrämpfe
- Rückenschmerzen
- Störungen beim Wasserlassen
- nächtlicher Harndrang
- häufiger Harndrang
- Impotenz
- Vergrößerung der Brust bei Männern

- Schmerzen im Brustkorb
- Schwäche
- Schmerzen
- Unwohlsein
- Gewichtszunahme
- Gewichtsabnahme

Selten (*bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein*)

- Verwirrtheit

Sehr selten (*weniger als 1 von 10.000 Personen können betroffen sein*)

- Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen und Blutplättchen
- allergische Reaktionen mit Anzeichen wie Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Atem- oder Schluckbeschwerden und Schwindel
- hoher Blutzucker
- erhöhte Muskelsteifigkeit und Unfähigkeit, sich zu strecken
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln mit Brennen in den Fingern und Zehen
- Herzanfall
- unregelmäßiger Herzschlag
- Entzündung der Blutgefäße
- Husten
- starke Schmerzen im Oberbauch
- Entzündung der Magenschleimhaut
- blutendes, empfindliches oder geschwollenes Zahnfleisch
- Leberentzündung
- Lebererkrankung, die zusammen mit einer gelblichen Verfärbung von Haut und Augen oder einer Dunkelfärbung des Urins auftreten kann
- abnorme Leberfunktionstests
- Angioödem (Atem- oder Schluckbeschwerden oder Schwellungen von Gesicht, Händen und Füßen, Augen, Lippen und/oder Zunge)
- Hautreaktionen mit Hautrötung und Abschälen der Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund; trockene Haut, Hautausschlag, Hautausschlag mit Juckreiz
- Ausschlag mit Abschuppen oder Abschälen der Haut; Hautausschlag, Rötung der Haut, Bläschen an Lippen, Augen oder Mund, Abschuppen der Haut, Fieber
- Schwellungen besonders des Gesichts und des Rachens
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonneneinstrahlung

Hydrochlorothiazid

Bei Patienten, die nur Hydrochlorothiazid eingenommen haben, wurden folgende Nebenwirkungen berichtet. Die Häufigkeit kann jedoch auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden:

Sehr häufig (*mehr als 1 von 10 Personen können betroffen sein*):

- niedrige Konzentration von Kalium im Blut
- Anstieg der Blutfette

Häufig (*bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein*)

- hohe Konzentration von Harnsäure im Blut
- niedrige Konzentration von Magnesium im Blut
- niedrige Konzentration von Natrium im Blut
- Schwindel, Ohnmachtsanfälle beim Aufstehen
- verminderter Appetit
- Übelkeit und Erbrechen
- juckender Hautausschlag und andere Arten von Hautausschlag
- Unvermögen eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten

Selten (*bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein*)

- niedrige Anzahl von Blutplättchen (manchmal mit Blutungen und Bluterguss unter der Haut)
- hohe Konzentration von Kalzium im Blut
- hohe Blutzuckerwerte
- Verschlechterung des diabetischen Stoffwechsellustandes
- traurige Stimmung (Depression)
- Schlafstörungen
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl
- Sehstörungen
- unregelmäßiger Herzschlag
- Bauchbeschwerden
- Verstopfung
- Durchfall
- Lebererkrankungen, die mit einer Gelbfärbung von Haut und Augen einhergehen kann
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht
- Zucker im Harn

Sehr selten (*weniger als 1 von 10.000 Personen können betroffen sein*)

- Fieber, rauher Hals oder Geschwüre im Mund, häufigeres Auftreten von Infektionen (vollständiges Fehlen oder eine zu geringe Anzahl von weißen Blutkörperchen)
- blasse Haut, Müdigkeit, Atemlosigkeit, dunkel-gefärbter Urin (hämolytische Anämie)
- Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Atem- oder Schluckbeschwerden, Schwindel (Überempfindlichkeitsreaktion)
- Verwirrung, Müdigkeit, Muskelzucken und -krämpfe, schnelles Atmen (hypochlorämische Alkalose)
- Schwierigkeiten beim Atmen mit Fieber, Husten, pfeifendem Atmen, Atemlosigkeit (Atemnot einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
- heftige Schmerzen im Oberbauch (Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Hautausschlag im Gesicht, Gelenkschmerzen, Muskelbeschwerden, Fieber (Lupus erythematodes)
- Entzündung der Blutgefäße mit Beschwerden wie Hautausschlag, purpurrote Flecken, Fieber (Vaskulitis)
- schwere Hauterkrankung mit Ausschlag, Hautrötung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälung der Haut, Fieber (toxisch epidermale Nekrolyse)

Nicht bekannt (*Häufigkeit kann aufgrund der vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden*)

- Schwäche
- Blutergüsse und häufige Infektionen (aplastische Anämie)
- Verschlechterung des Sehvermögens oder Schmerzen in den Augen aufgrund von hohem Druck (mögliche Anzeichen eines Engwinkelglaukoms)
- schwere Hauterkrankung, die zu Hautausschlag, roter Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber führt (Erythema multiforme)
- Muskelkrämpfe
- stark verminderte Harnmenge (mögliche Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung oder eines Nierenversagens), Schwäche (Asthenie)
- Fieber

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt. Möglicherweise müssen Sie die Einnahme von Rasiurio beenden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Rasitrio aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach Verwendbar bis und der Blisterpackung nach EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern.

Rasitrio-Tabletten in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rasitrio enthält

- Jede Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg Filmtablette enthält 300 mg Amliskiren (als Hemifumarat), 10 mg Amlodipin (als Besilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Povidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(II,III)-oxid (E172).

Wie Rasitrio aussieht und Inhalt der Packung

- Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten sind hellrote, ovale Filmtabletten mit der Prägung „UIU“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Rasitrio ist in Kalenderblisterpackungen mit 14, 28, 56 oder 98 Tabletten erhältlich.

Es ist ebenfalls in Bündelpackungen mit 98 (2 Packungen zu 49) Tabletten in Kalenderblisterpackungen erhältlich.

Rasitrio ist in Blisterpackungen mit 30 oder 90 Tabletten erhältlich.

Rasitrio ist in Packungen mit 20x1 Tablette in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Es ist ebenfalls in Bündelpackungen mit 98x1 (2 Packungen zu 49x1) Tablette in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

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

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 80 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rasitrio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rasitrio beachten?
3. Wie ist Rasitrio einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rasitrio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rasitrio und wofür wird es angewendet?

Was Rasitrio ist

Rasitrio enthält die drei Wirkstoffe Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid. Alle Substanzen helfen dabei, einen hohen Blutdruck (Hypertonie) zu kontrollieren.

- Aliskiren gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten Renin-Hemmer. Diese verringern die vom Körper produzierte Menge von Angiotensin II. Angiotensin II bewirkt eine Verengung der Blutgefäße, wodurch der Blutdruck steigt. Eine Verringerung der Menge an Angiotensin II bewirkt, dass sich die Blutgefäße entspannen. Dies führt zu einer Senkung des Blutdrucks.
- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die Kalziumkanal-Blocker genannt werden und die helfen, einen hohen Blutdruck zu kontrollieren. Amlodipin bewirkt, dass sich die Blutgefäße erweitern und entspannen. Dadurch wird der Blutdruck gesenkt.
- Hydrochlorothiazid gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thiazid-Diuretika bezeichnet werden. Hydrochlorothiazid vergrößert die ausgeschiedene Urinmenge, wodurch ebenfalls der Blutdruck sinkt.

Ein hoher Blutdruck steigert die Arbeitsbelastung von Herz und Arterien. Wenn dieser Zustand lange anhält, können dadurch die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren geschädigt werden, was zu Schlaganfall, Herzversagen, Herzinfarkt oder Nierenversagen führen kann. Wenn der Blutdruck auf einen normalen Wert gesenkt wird, verringert sich das Risiko für die Entwicklung solcher Erkrankungen.

Wofür Rasitrio angewendet wird

Rasitrio wird angewendet, um einen hohen Blutdruck bei Erwachsenen zu behandeln, deren Blutdruck bereits durch Aliskiren, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, zusammen eingenommen als einzelne Arzneimittel, unter Kontrolle ist. Diese Patienten können von der Einnahme einer Tablette, die alle drei Wirkstoffe enthält, profitieren.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rasitrio beachten?

Rasitrio darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Aliskiren, Amlodipin, andere Arzneimittel vom Dihydropyridin-Typ (bekannt als Kalziumkanal-Blocker), Hydrochlorothiazid, Arzneimittel mit Sulfonamidabkömmlingen (Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegs- oder Harnwegsinfektionen) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie vermuten, dass Sie eine Allergie haben könnten, nehmen Sie Rasitrio nicht ein und fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn bei Ihnen die folgenden Formen eines Angioödems (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) aufgetreten sind:
 - Angioödem bei der Einnahme von Aliskiren,
 - angeborenes Angioödem,
 - Angioödem unbekannter Ursache.
- wenn Sie seit über 3 Monaten schwanger sind (Rasitrio wird auch während der Frühschwangerschaft nicht empfohlen – siehe Abschnitt „Schwangerschaft“).
- wenn Sie schwerwiegende Leberprobleme haben.
- wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben.
- wenn Sie keinen Harn produzieren können (Anurie).
- wenn der Kaliumspiegel in Ihrem Blut trotz Behandlung zu niedrig ist.
- wenn der Natriumspiegel in Ihrem Blut zu niedrig ist.
- wenn der Kalziumspiegel in Ihrem Blut zu hoch ist
- wenn Sie an Gicht leiden (Ablagerungen von Harnsäure-Kristallen in den Gelenken).
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
 - Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Transplantationen zur Verhinderung einer Organabstoßung oder zur Behandlung anderer Erkrankungen, wie z. B. rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis, verwendet wird),
 - Itraconazol (ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet wird),
 - Chinidin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).
- wenn Sie Diabetes mellitus haben oder Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist und Sie eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks anwenden:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
- wenn Sie einen sehr niedrigen Blutdruck haben.
- wenn Sie unter Schock, einschließlich einem kardiogenen Schock, stehen.
- wenn Ihre Herzklappe zur Schlagader verengt ist (Aortenstenose).
- wenn Sie an einer Funktionsstörung Ihres Herzens nach einem akutem Herzinfarkt leiden.

Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie Rasitrio nicht einnehmen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie Rasitrio einnehmen:

- wenn Sie an Erbrechen oder Durchfall leiden oder wenn Sie Diuretika einnehmen (Arzneimittel, die die Menge des von Ihnen produzierten Urins erhöhen).
- wenn Sie schon mal ein Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) bekommen haben. Wenn dies geschieht, beenden Sie die Einnahme von Rasitrio und kontaktieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie unter Herzproblemen leiden.
- wenn Sie eine salzarme Diät einhalten.
- wenn die Urinmenge über 24 Stunden oder länger deutlich abgenommen hat und/oder wenn Sie schwere Nierenprobleme (die z. B. eine Dialyse erfordern), einschließlich einer früheren

- Nierentransplantation oder einer Verengung oder einem Verschluss der Arterien, die Ihre Nieren mit Blut versorgen, haben.
- wenn Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist, wird Ihr Arzt sorgfältig abwägen, ob Rasitrio für Sie geeignet ist, und Sie möglicherweise sorgfältig überwachen.
 - wenn Sie an Leberproblemen leiden (Beeinträchtigung der Leberfunktion).
 - wenn Sie an Diabetes (Zuckerkrankheit) leiden.
 - wenn die Cholesterin- oder Triglyzeridwerte in Ihrem Blut hoch sind.
 - wenn Sie unter einer Erkrankung mit dem Namen „systemischer Lupus erythematodes“ leiden (auch „Lupus“ oder „SLE“ genannt).
 - wenn Sie unter einer Allergie oder unter Asthma leiden.
 - wenn Sie eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks anwenden:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.
 oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
 - wenn Sie 65 Jahre oder älter sind (siehe Abschnitt „Ältere Patienten“ (65 Jahre oder älter) unten)
 - wenn Sie Beschwerden haben wie: ungewöhnlich starker Durst, Mundtrockenheit, allgemeines Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Schwächegefühl, niedriger Blutdruck, verringerte Urinmenge, Übelkeit, Erbrechen oder einen ungewöhnlich schnellen Herzschlag. Dies kann auf eine zu starke Wirkung von Hydrochlorothiazid (in Rasitrio enthalten) hinweisen.
 - wenn es bei Ihnen nach Sonneneinstrahlung zu Hautreaktionen wie Ausschlag kommt.
 - wenn Sie ein Abnehmen der Sehkraft oder Augenschmerzen haben. Diese könnten Anzeichen für einen Druckanstieg in Ihren Augen sein und können innerhalb von Stunden bis Wochen nach Einnahme von Rasitrio auftreten. Das kann zu einer dauerhaften Einschränkung des Sehvermögens führen, wenn es nicht behandelt wird.
 - wenn Sie an einer Nierenarterienstenose leiden (Verengung der Blutgefäße, die zu einer oder beide Nieren führen).
 - wenn Sie an einer schwerwiegenden Herzleistungsschwäche leiden (eine Art der Herzerkrankung, bei der das Herz nicht genug Blut durch den Körper pumpen kann).

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Die Einnahme von Rasitrio wird in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht empfohlen, und es darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da die Einnahme von Rasitrio in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft“).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Rasitrio bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie 65 Jahre oder älter sind, da Sie möglicherweise anfälliger sind für Nebenwirkungen bezogen auf niedrigen Blutdruck (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Ihr Arzt wird sorgfältig prüfen, ob Rasitrio für Sie geeignet ist. Wenn Sie 75 Jahre oder älter sind, kann Ihr Arzt eine häufigere Kontrolle Ihres Blutdrucks anordnen.

Bei der Mehrzahl der Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, zeigt die Dosierung von 300 mg Aliskiren keinen zusätzlichen Nutzen für die Blutdrucksenkung im Vergleich zur Dosierung von 150 mg.

Einnahme von Rasitrio zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Nehmen Sie Rasitrio nicht ein und informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Transplantationen zur Verhinderung einer Organabstoßung oder zur Behandlung anderer Erkrankungen, wie z. B. rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis, verwendet wird).
- Itraconazol (ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet wird).
- Chinidin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).
- Eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks, wenn Sie Diabetes mellitus haben oder Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel oder Substanzen, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin.
- Arzneimittel, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut senken können, wie Diuretika (Wassertabletten), Corticosteroide, Abführmittel, Carbenoxolon, Amphotericin oder Penicillin G.
- Arzneimittel gegen hohen Blutdruck einschließlich Methyllopa.
- blutdrucksteigernde Arzneimittel wie Noradrenalin oder Adrenalin.
- Arzneimittel, die „Torsades de pointes“ (unregelmäßiger Herzschlag) hervorrufen können, wie Antiarrhythmika (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen) und einige Antipsychotika.
- Ketoconazol, ein Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen.
- Verapamil, ein Arzneimittel zur Blutdrucksenkung, zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder der Angina pectoris.
- Clarithromycin, Telithromycin und Erythromycin, also Antibiotika, die zur Behandlung von Infektionen verwendet werden.
- Amiodaron, ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen verwendet wird.
- Atorvastatin, ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels verwendet wird.
- Furosemid oder Torasemid, Arzneimittel, die zu den als Diuretika bekannten Medikamenten gehören und verwendet werden, um die von Ihnen ausgeschiedene Menge an Urin zu erhöhen und die ebenfalls zur Behandlung einer bestimmten Herzerkrankung (Herzinsuffizienz) oder von Ödemen (Schwellungen) verwendet werden.
- Arzneimittel, die die Menge an Natrium in Ihrem Blut senken können, wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika (Carbamazepin).
- Rifampicin, ein Arzneimittel, das zur Vorbeugung oder Behandlung von Infektionen verwendet wird.
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Arzneimittel zur Stimmungsaufhellung.
- Arzneimittel, die zur Schmerzlinderung eingesetzt werden, wie nicht steroidale Antirheumatika (NSAIDs), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer (Cox-2-Hemmer) (vorwiegend bei Patienten über 65 Jahre verwendet).
- Diltiazem, ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen.
- Ritonavir, ein Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen.
- Lithium (ein Arzneimittel, das zur Behandlung bestimmter Arten von Depression verwendet wird).
- bestimmte Abführmittel.
- Arzneimittel zur Behandlung der Gicht wie Allopurinol.
- Digoxin oder andere Digitalisglykoside (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen).
- Vitamin D und Calciumsalze.

- Eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.
 - oder
 - einen „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen.
- Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes (Präparate zum Einnehmen wie Metformin oder Insuline).
- Arzneimittel, die zu einem Anstieg des Blutzuckers führen können, wie Beta-Blocker und Diazoxid.
- Steroide.
- zytotoxische Arzneimittel (zur Krebsbehandlung) wie Methotrexat oder Cyclophosphamid.
- Arzneimittel zur Behandlung der Arthritis.
- Arzneimittel zur Behandlung von Geschwüren und Entzündungen der Speiseröhre (z. B. Carbenoxolon).
- Muskelrelaxantien (Arzneimittel, welche bei Operationen verwendet werden, um die Muskeln zu entspannen).
- Amantadin (ein Anti-Parkinson-Mittel, das auch zur Behandlung oder Vorbeugung von durch Viren verursachte Erkrankungen verwendet wird).
- anticholinerge Wirkstoffe (Arzneimittel zur Behandlung einer Reihe von Erkrankungen wie Krämpfe im Magen-Darm-Bereich, Krämpfe der Harnblase, Asthma, Reisekrankheit, Muskelkrämpfe, Parkinsonkrankheit und zur Unterstützung der Narkose).
- Colestyramin, Colestipol oder andere Ionenaustauscherharze (Substanzen, die hauptsächlich zur Behandlung hoher Blutfettwerte verwendet werden).
- Alkohol, Schlafmittel und Anästhetika (Narkosemittel, welche die Durchführung von Operationen und anderen Eingriffen ermöglichen).
- jodhaltige Röntgenkontrastmittel (Arzneimittel, die bei bildgebenden Untersuchungen eingesetzt werden).

Möglicherweise wird Ihr Arzt Ihre Dosierung ändern und/oder weitere Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Furosemid oder Torasemid, Arzneimittel, die zu den als Diuretika bekannten Medikamenten gehören und verwendet werden, um die von Ihnen ausgeschiedene Menge an Urin zu erhöhen und die ebenfalls zur Behandlung einer bestimmten Herzerkrankung (Herzinsuffizienz) oder von Ödemen (Schwellungen) verwendet werden.
- einige Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen wie z. B. Ketoconazol, Amphotericin oder Penicillin G.

Einnahme von Rasitrio zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten dieses Arzneimittel einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

Aufgrund des Hydrochlorothiazid-Anteils in Rasitrio kann ein verstärktes Schwindelgefühl beim Aufstehen, insbesondere beim Aufstehen aus der Sitzposition, auftreten, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Alkohol trinken.

Schwangerschaft

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe Abschnitt „Rasitrio darf nicht eingenommen werden“). Wenn sie während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger werden, beenden Sie sofort die Einnahme und sprechen mit Ihrem Arzt. Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Rasitrio vor einer Schwangerschaft abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Rasitrio in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und

Rasitrio darf nicht mehr eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als drei Monaten schwanger sind, da die Einnahme von Rasitrio in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Rasitrio wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen; Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann bei Ihnen Schwindel auslösen. Fahren Sie nicht und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, wenn Ihnen schwindlig wird.

3. Wie ist Rasitrio einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein und erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosis. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Dosis von Rasitrio ist eine Tablette einmal täglich.

Art der Anwendung

Schlucken Sie die ganze Tablette mit etwas Wasser. Sie sollten dieses Arzneimittel einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Rasitrio eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Rasitrio-Tabletten eingenommen haben, suchen Sie sofort einen Arzt auf. Sie benötigen vielleicht ärztliche Hilfe.

Wenn Sie die Einnahme von Rasitrio vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels vergessen haben, holen Sie dies nach, sobald Sie sich daran erinnern und nehmen Sie danach die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Wenn es jedoch schon fast Zeit für Ihre nächste Dosis ist, nehmen Sie einfach die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. **Nehmen Sie nicht** die doppelte Menge (zwei Tabletten auf einmal) ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittel nicht, auch wenn Sie sich wohl fühlen (außer Ihr Arzt sagt Ihnen, dass Sie die Einnahme beenden sollen).

Personen mit hohem Blutdruck bemerken oft keine Anzeichen dieses Problems. Viele können sich völlig gesund fühlen. Es ist sehr wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes einnehmen, um die besten Ergebnisse zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern. Halten Sie Ihre Arzttermine ein, auch wenn Sie sich wohl fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen, die bei mit Rasisrio behandelten Patienten beobachtet wurden, waren:

Häufig (*bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein*)

- Schwindel
- niedriger Blutdruck
- Schwellung der Hände, Knöchel und Füße (periphere Ödeme)

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen zu Beginn der Behandlung auftritt:

Zu Beginn der Behandlung mit Rasisrio können in Verbindung mit einem niedrigen Blutdruck Ohnmachtsanfälle und/oder Benommenheit auftreten. Patienten ab 65 Jahre oder älter sind anfälliger für Nebenwirkungen bezogen auf niedrigen Blutdruck. In klinischen Studien trat niedriger Blutdruck bei Patienten, die Rasisrio einnahmen, häufiger auf als bei Patienten, die Zweifach-Kombinationen mit Aliskiren/Amlodipin, Aliskiren/Hydrochlorothiazid oder Amlodipin/Hydrochlorothiazid einnahmen (siehe Abschnitt 2).

Die folgenden, möglicherweise schweren Nebenwirkungen wurden bei Arzneimitteln, die nur Aliskiren, Amlodipin oder Hydrochlorothiazid allein enthalten, berichtet.

Aliskiren

Manche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein (Häufigkeit nicht bekannt):

Bei einigen Patienten (*bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein*) sind diese schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten. **Wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, informieren Sie sofort Ihren Arzt.**

- Schwere allergische Reaktionen mit Anzeichen wie Hautausschlag, Juckreiz, Anschwellen des Gesichts, der Lippen oder der Zunge, Schwierigkeiten beim Atmen, Schwindel.
- Übelkeit, Appetitlosigkeit, dunkel gefärbter Urin oder Gelbfärbung der Haut und Augen (Anzeichen einer Lebererkrankung).

Mögliche Nebenwirkungen

Häufig (*bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein*)

- Durchfall
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- hoher Kaliumwert im Blut
- Schwindel

Gelegentlich (*bis zu 1 von 100 Personen können betroffen sein*)

- Hautausschlag (dies kann auch ein Anzeichen von allergischen Reaktionen oder Angioödem sein – siehe nachfolgend unter „selten“)
- Nierenprobleme einschließlich akutes Nierenversagen (stark verringerte Urinmenge)
- Schwellung der Hände, Knöchel oder Füße (peripheres Ödem)
- schwere Hautreaktionen (toxisch epidermale Nekrolyse und/oder Reaktionen der Mundschleimhaut – Hautrötung, Bläschenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber)
- niedriger Blutdruck
- Herzklopfen
- Husten
- Juckreiz, juckender Hautausschlag (Urtikaria)
- erhöhte Leberenzymwerte

Selten (bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein)

- Schwere allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen)
- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel)
- erhöhter Kreatininwert im Blut
- Hautrötung (Erythem)

Amlodipin

Bei Patienten, die nur Amlodipin eingenommen haben, wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Häufig (bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein)

- Schläfrigkeit
- Schwindel
- Kopfschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung)
- Hitzewallungen
- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Schwellungen der Knöchel
- Schwellungen
- Müdigkeit
- Herzklopfen (Palpitationen)

Gelegentlich (bis zu 1 von 100 Personen können betroffen sein)

- Schlaflosigkeit
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstzustände)
- Depression
- Zittern
- Geschmacksstörungen
- plötzlicher, vorübergehender Verlust des Bewusstseins
- verringerte Empfindlichkeit der Haut
- Kribbeln oder Gefühllosigkeit
- Sehstörungen (einschließlich Doppeltsehen)
- Ohrenklingeln
- niedriger Blutdruck
- Kurzatmigkeit
- laufende Nase
- Erbrechen
- Magenbeschwerden nach den Mahlzeiten
- veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)
- Mundtrockenheit
- Haarausfall
- purpurrote Hautflecken
- Hautverfärbung
- übermäßiges Schwitzen
- Juckreiz; Hautausschlag
- Hautausschlag am ganzen Körper
- Gelenkschmerzen
- Muskelschmerzen
- Muskelkrämpfe
- Rückenschmerzen
- Störungen beim Wasserlassen
- nächtlicher Harndrang
- häufiger Harndrang
- Impotenz
- Vergrößerung der Brust bei Männern

- Schmerzen im Brustkorb
- Schwäche
- Schmerzen
- Unwohlsein
- Gewichtszunahme
- Gewichtsabnahme

Selten (*bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein*)

- Verwirrtheit

Sehr selten (*weniger als 1 von 10.000 Personen können betroffen sein*)

- Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen und Blutplättchen
- allergische Reaktionen mit Anzeichen wie Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Atem- oder Schluckbeschwerden und Schwindel
- hoher Blutzucker
- erhöhte Muskelsteifigkeit und Unfähigkeit, sich zu strecken
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln mit Brennen in den Fingern und Zehen
- Herzanfall
- unregelmäßiger Herzschlag
- Entzündung der Blutgefäße
- Husten
- starke Schmerzen im Oberbauch
- Entzündung der Magenschleimhaut
- blutendes, empfindliches oder geschwollenes Zahnfleisch
- Leberentzündung
- Lebererkrankung, die zusammen mit einer gelblichen Verfärbung von Haut und Augen oder einer Dunkelfärbung des Urins auftreten kann
- abnorme Leberfunktionstests
- Angioödem (Atem- oder Schluckbeschwerden oder Schwellungen von Gesicht, Händen und Füßen, Augen, Lippen und/oder Zunge)
- Hautreaktionen mit Hautrötung und Abschälen der Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund; trockene Haut, Hautausschlag, Hautausschlag mit Juckreiz
- Ausschlag mit Abschuppen oder Abschälen der Haut; Hautausschlag, Rötung der Haut, Bläschen an Lippen, Augen oder Mund, Abschuppen der Haut, Fieber
- Schwellungen besonders des Gesichts und des Rachens
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonneneinstrahlung

Hydrochlorothiazid

Bei Patienten, die nur Hydrochlorothiazid eingenommen haben, wurden folgende Nebenwirkungen berichtet. Die Häufigkeit kann jedoch auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden:

Sehr häufig (*mehr als 1 von 10 Personen können betroffen sein*)

- niedrige Konzentration von Kalium im Blut
- Anstieg der Blutfette

Häufig (*bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein*)

- hohe Konzentration von Harnsäure im Blut
- niedrige Konzentration von Magnesium im Blut
- niedrige Konzentration von Natrium im Blut
- Schwindel, Ohnmachtsanfälle beim Aufstehen
- verminderter Appetit
- Übelkeit und Erbrechen
- juckender Hautausschlag und andere Arten von Hautausschlag
- Unvermögen eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten

Selten (*bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein*)

- niedrige Anzahl von Blutplättchen (manchmal mit Blutungen und Bluterguss unter der Haut)
- hohe Konzentration von Kalzium im Blut
- hohe Blutzuckerwerte
- Verschlechterung des diabetischen Stoffwechsellustandes
- traurige Stimmung (Depression)
- Schlafstörungen
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl
- Sehstörungen
- unregelmäßiger Herzschlag
- Bauchbeschwerden
- Verstopfung
- Durchfall
- Lebererkrankungen, die mit einer Gelbfärbung von Haut und Augen einhergehen kann
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht
- Zucker im Harn

Sehr selten (*weniger als 1 von 10.000 Personen können betroffen sein*)

- Fieber, rauher Hals oder Geschwüre im Mund, häufigeres Auftreten von Infektionen (vollständiges Fehlen oder eine zu geringe Anzahl von weißen Blutkörperchen)
- blasse Haut, Müdigkeit, Atemlosigkeit, dunkel-gefärbter Urin (hämolytische Anämie)
- Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Atem- oder Schluckbeschwerden, Schwindel (Überempfindlichkeitsreaktion)
- Verwirrung, Müdigkeit, Muskelzucken und -krämpfe, schnelles Atmen (hypochlorämische Alkalose)
- Schwierigkeiten beim Atmen mit Fieber, Husten, pfeifendem Atmen, Atemlosigkeit (Atemnot einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
- heftige Schmerzen im Oberbauch (Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Hautausschlag im Gesicht, Gelenkschmerzen, Muskelbeschwerden, Fieber (Lupus erythematodes)
- Entzündung der Blutgefäße mit Beschwerden wie Hautausschlag, purpurrote Flecken, Fieber (Vaskulitis)
- schwere Hauterkrankung mit Ausschlag, Hautrötung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälung der Haut, Fieber (toxisch epidermale Nekrolyse)

Nicht bekannt (*Häufigkeit kann aufgrund der vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden*)

- Schwäche
- Blutergüsse und häufige Infektionen (aplastische Anämie)
- Verschlechterung des Sehvermögens oder Schmerzen in den Augen aufgrund von hohem Druck (mögliche Anzeichen eines Engwinkelglaukoms)
- schwere Hauterkrankung, die zu Hautausschlag, roter Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber führt (Erythema multiforme)
- Muskelkrämpfe
- stark verminderte Harnmenge (mögliche Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung oder eines Nierenversagens), Schwäche (Asthenie)
- Fieber

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt. Möglicherweise müssen Sie die Einnahme von Rasiurio beenden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Rasitrio aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach Verwendbar bis und der Blisterpackung nach EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern.

Rasitrio-Tabletten in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rasitrio enthält

- Jede Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg Filmtablette enthält 300 mg Amlodipin (als Hemifumarat), 10 mg Amlodipin (als Besilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Povidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogel, Talkum, Eisen(II,III)-oxid (E 172) Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(III)hydroxidoxid x H₂O (E172).

Wie Rasitrio aussieht und Inhalt der Packung

- Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten sind braune, ovale Filmtabletten mit der Prägung „VIV“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Rasitrio ist in Kalenderblisterpackungen mit 14, 28, 56 oder 98 Tabletten erhältlich.

Es ist ebenfalls in Bündelpackungen mit 98 (2 Packungen zu 49) Tabletten in Kalenderblisterpackungen erhältlich.

Rasitrio ist in Blisterpackungen mit 30 oder 90 Tabletten erhältlich.

Rasitrio ist in Packungen mit 2x1 Tablette in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Es ist ebenfalls in Bündelpackungen mit 98x1 (2 Packungen zu 49x1) Tablette in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

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

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 80 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen