

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina), 5 mg amlodipiini (besülaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Lillakasvalge, kumer, ovaalne, viltulõigatud äärte ja õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele poolele on pressitud „YIY” ning teisele „NVR”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Rasitrio on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni asendusravina täiskasvanud patsientidele, kellel samal ajal manustatud aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi tagavad piisava vererõhu languse annustes, nagu kombinatsioonpreparaadis sisalduvates annustes.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Rasitrio soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi eraldi tablettidena samal kellaajal kasutavad patsiendid võib üle viia fikseeritud kombinatsiooniga Rasitrio tabletile, mis sisaldab samu koostisaineid samades annustes.

Fikseeritud annustega kombinatsiooni on lubatud kasutada alles pärast seda, kui samal ajal manustatavate üksikkoostisainetega on annuse tiitrimise järel saavutatud stabiilne toime. Annus tuleb määrata individuaalselt ning kohandada seda patsiendi kliinilise ravivastuse alusel.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad patsiendid vanuses 65 aastat ja rohkem*

On tõendeid hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimete riski tõusuks 65-aastastel või vanematel patsientidel, keda on ravitud Rasitrio-ga. Seetõttu tuleb olla eriti tähelepanelik, kui Rasitrio-t manustatakse 65-aastastele või vanematele patsientidele.

Aliskireeni soovitatav algannus sellel patsientide rühmal on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

##### *Eakad patsiendid vanuses 75 aastat ja rohkem*

Andmed Rasitrio kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on piiratud (vt lõik 5.2). Rasitrio kasutamine 75-aastastel või vanematel patsientidel peab olema piiratud patsientidega, kellel vererõhu kontroll on saavutatud aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegsel

manustamisel ilma kaasnevate probleemideta, eriti hüpotensioonita. On vajalik ülim ettevaatus, sealhulgas sagedasem vererõhu jälgimine (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) vastavalt 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ja 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Rasitrio vastunäidustatud anuuriaga patsientidel ja raske neerukahjustusega patsientidel (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Rasitrio samaaegne kasutamine koos angiotensiin II retseptori blokaatorite (ARB) või angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Rasitrio on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleb olla Rasitrio manustamisega ettevaatlik. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide jaoks ei ole amlodipiini annustamisoovitusi kehtestatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Lapsed*

Rasitrio ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos väheses veega. Rasitrio-t tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Rasitrio-t ei tohi võtta koos greipfruudimahhaga (vt lõik 4.5).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes, teiste dihidropüridiini derivaatide või teiste sulfoonamiidi derivaatide suhtes.
- Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.6).
- Anuuria.
- Raske neerukahjustus (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Hüponatreemia, hüperkaltseemia, sümptomaatiline hüperurikeemia ja refraktaarne hüpokaleemia.
- Raske maksakahjustus.
- Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Aliskireeni samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).
- Raske hüpotensioon.
- Šokk (sh kardiogeenne šokk).
- Vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt raske aordistenoos).
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Üldine

Raske ja püsiva kõhulahtisuse tekkimisel tuleb ravi Rasitrio-ga katkestada (vt lõik 4.8).

Nagu kõikide antihüpertensiivsete ravimite puhul, võib ülemäärane vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insuldi teket.

Sümptomaatilist hüpotensiooni esines tüsistumata hüpertensiooni foonil Rasitrio-ga ravi saanud patsientidel sagedamini kui nendel, keda raviti aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hüdroklorotiasiidi või amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kaksikkombinatsioonidega.

Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes võivad tekkida suurema tõenäosusega allergia ja bronhiaalastmaga patsientidel.

##### Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi ajal ei ole kindlaks tehtud.

##### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Riskirühma patsientidel on teatatud hüpotensiooni, sünkoobi, rabanduse, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni muutuste juhtumitest (sealhulgas akuutne neerupuudulikkus). Eriti kui on kombineeritud seda süsteemi mõjutavaid ravimeid (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad aliskireeni ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori (AKE inhibiitori) või angiotensiin II retseptori blokaatori (ARB) kasutamisega soovitatav. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, tuleb jälgida vererõhku, neerufunktsiooni ja elektrolüüte.

Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vt lõik 4.3).

##### Geriaatrilised patsiendid vanuses 65 eluaastat ja rohkem

Rasitrio manustamisel patsientidele vanuses 65 eluaastat või rohkem tuleb olla eriti ettevaatlik. Sümptomaatilist hüpotensiooni esines tüsistumata hüpertensiooni foonil Rasitrio-ga ravi saanud patsientidel sagedamini kui nendel, keda raviti aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hüdroklorotiasiidi või amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kaksikkombinatsioonidega. Patsiendid vanuses 65 eluaastat või rohkem on ravi järel Rasitrio-ga vastuvõtlikumad hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimetele (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

##### Geriaatrilised patsiendid vanuses 75 eluaastat ja rohkem

Efektiivsus- ja ohutusandmed Rasitrio kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on väga piiratud. On vajalik eriline ettevaatus, sealhulgas sagedasem vererõhu jälgimine (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

##### Südamepuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientidel tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini, kasutada ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

Rasitrio puhul puuduvad andmed kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse kohta südamepuudulikkusega patsientidel (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kellel südamepuudulikkust ravitakse furosemiidi või torasemiidiga, tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

### Sümptomaatilise hüpotensiooni risk

Rasitrio-ga ravi alustamise järgselt võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon järgmistel juhtudel:

- Väljendunud vedelikuvaeguse või naatriumivaegusega patsiendid (nt patsiendid, kes saavad suuri diureetikumi annuseid)
- Aliskireeni ja teiste RAASi mõjutavate ainete kooskasutamine.

Vedeliku- või naatriumivaegus tuleb korrigeerida enne Rasitrio manustamist või tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise all.

### Elektrolüütide tasakaaluhäired

Ravi Rasitrio-ga tohib alustada ainult pärast hüpokaleemia ja samaaegse hüpomagneseemia korrigeerimist. Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüpokaleemia esmase avaldumise või olemasoleva hüpokaleemia süvenemiseni. Tiasiiddiureetikume tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevate haigusseisunditega kaasneb suurenenud kaaliumikadu, näitaks soolakaotusega seotud nefropaatiad ja prerenaalne (kardiogeenne) neerufunktsiooni kahjustus. Kui hüpokaleemia tekib ravi ajal hüdroklorotiasiidiga, tuleb Rasitrio kasutamine katkestada kuni kaaliumitaseme stabiliseerumiseni.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib tekkida hüpokaleemia. Hüpokaleemia risk on suurem patsientidel, kellel esineb maksatsirroos, kiire diurees, kes ei saa suu kaudu piisavalt elektrolüüte ja kes saavad samaaegset ravi kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Vastupidi on turuletulekujärgselt aliskireeniga täheldatud kaaliumitaseme tõusu seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete või mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd). Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis AKE inhibiitorite või ARB-idega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 4.8).

Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüponatreemia ja hüpokloreemilise alkaloosi esmase avaldumise või olemasoleva hüponatreemia süvenemiseni. Täheldatud on hüponatreemiat, millega kaasnevad neuroloogilised sümptomid (iiveldus, süvenev desorientatsioon, apaatia). Ravi hüdroklorotiasiidiga tohib alustada ainult pärast eelneva hüponatreemia korrigeerimist. Juhul kui ravi ajal Rasitrio-ga tekib raske või äkiline hüponatreemia, tuleb ravi katkestada kuni hüponatreemia normaliseerumiseni.

Kõiki tiasiiddiureetikume saavaid patsiente tuleb perioodiliselt jälgida elektrolüütide (eriti kaaliumi, naatriumi ja magneesiumi) tasakaalu häirete suhtes.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kergelt suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Rasitrio on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Rasitrio-ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidide kasutamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

Puuduvad tõendid selle kohta, et Rasitrio vähendaks või ennetaks diureetikumidest põhjustatud hüponatreemiat. Kloriidivaegus on tavaliselt kerge ega vaja enamasti ravi.

### Neerukahjustus ja neerusiirdamine

Tiasiiddiureetikumid võivad kroonilise neeruhaigusega patsientidel põhjustada asoteemiat. Kui Rasitrio-t kasutatakse neerukahjustusega patsientidel, on soovitatav seerumi elektrolüütide, sealhulgas kaaliumi-, kreatiniini- ja kusi-happe taseme perioodiline jälgimine. Puuduvad andmed hüpertensiooniga patsientide kohta, kellel on raske neerukahjustus (seerumi kreatiniinisaldus  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  või  $1,70 \text{ mg/dl}$  naistel ja  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  või  $2,00 \text{ mg/dl}$  meestel ja/või glomerulaarfiltratsiooni (GFR) kiirus  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), anamneesis dialüüs, nefrootiline

sündroom või renovaskulaarne hüpertensioon. Rasitrio on vastunäidustatud hüpertensiooni ja raske neerukahjustusega (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) või anuuriaga patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.3). Annust ei ole vaja muuta kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel.

Nagu teiste RAAS-i mõjutavate ravimite puhul, tuleb ka Rasitrio manustamisega olla ettevaatlik, kui samal ajal esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüpovoleemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Aliskireeni ja AKE inhibiitorite või ARB-ide samaaegne kasutamine on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmine koheselt lõpetada.

Puudub Rasitrio manustamiskogemus patsientidel, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine, mistõttu tuleb nendel patsientidel olla ravimi kasutamisega ettevaatlik.

#### Maksakahjustus

Rasitrio on vastunäidustatud hüpertensiooni ja raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Rasitrio manustamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; soovituslikke annuseid ei ole kindlaks määratud.

#### Aordi- ja mitraalstenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, peab amlodipiini kasutamisel aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientidel olema eriti ettevaatlik.

#### Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihappe sisalduse suurenemist seerumis. Rasitrio ravi ajal võib diabeediga patsientidel olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimite annuseid. Rasitrio kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga patsientidel (vt lõik 4.3).

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Rasitrio vastunäidustatud sümptomaatilise hüperurikeemia korral (vt lõik 4.3). Hüdroklorotiasiidi toimel võib suurened kusihappe sisaldus seerumis selle aeglustunud kliirensi tõttu, mille tagajärjel võib tekkida või süveneda hüperurikeemia, samuti võib see tundlikel patsientidel vallandada podagra.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Rasitrio on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Rasitrio-ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

#### Neeruarteri stenoos

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Rasitrio kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi mõjutavate ravimite puhul, on ka aliskireeniga ravitud neeruarteri stenoosiga patsientidel suurenenud risk neerupuudulikkuse, sh akuutse neerupuudulikkuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

### Anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem

Turuletulekujärgselt on aliskireenravi ajal teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo-, huulte, kõri- ja/või keeleturse).

Mitmel sellisel patsiendil oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate teiste ravimpreparaatide, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega (vt lõik 4.8).

Eriiline ettevaatlikkus on vajalik patsientide puhul, kellel on eelsoodumus ülitundlikkusele.

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Anafülaktilise reaktsiooni või angioödeemi tekkimisel tuleb Rasitrio kasutamine kohe lõpetada ning alustada asjakohast ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Patsiente tuleb informeerida vajadusest teatada arstile kõikidest allergilisele reaktsioonile viitavatest sümptomitest, eriti hingamis- või neelamisraskustest, näo-, jäsemete, silmade, huulte või keeletursest. Keele, häälepilu või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

### Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib Rasitrio ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

### Äge suletud nurga glaukoom

Hüdroklorotiasiidi (sulfoonamiid) on seostatud idiosünkraatilise reaktsiooniga, mille tagajärjel tekib äge mööduv müoopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomite hulka kuuluvad äge nägemisteravuse langus või silmavalu, mis tüüpiliselt tekivad tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Kui äge suletud nurga glaukoom jääb ravita, võib see viia püsiva nägemise kaotuseni. Esmase ravina tuleb hüdroklorotiasiidi kasutamine võimalikult kiiresti lõpetada. Kui silmasisest rõhku ei saada kontrolli alla, võib olla vaja kohest medikamentooset või kirurgilist ravi. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskiteguriteks võivad olla anamneesis esinev allergia sulfoonamiidide või penitsilliini suhtes.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teave Rasitrio koostoimete kohta

Hüpertensiooniga patsientidel läbi viidud farmakokineetilise populatsioonianalüüsi tulemusena kliiniliselt olulisi muutusi aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi püsikontsentratsiooni (AUC) ega  $C_{max}$ -i osas vastavate kaksikravidega võrreldes ei täheldatud.

*Kaaliumitaset mõjutavad ravimid:* Hüdroklorotiasiidi kaaliumisisaldust vähendavat toimet nõrgendab aliskireeni kaaliumisäästev toime. Samas tugevdavad hüdroklorotiasiidi seerumi kaaliumisisaldust vähendavat toimet teised ravimid, mis on seotud kaaliumi kaotuse ja hüpokaleemiaga (nt teised kaliureetilised diureetikumid, kortikosteroidid, lahtistid, adrenokortikotroopne hormoon (AKTH), amfoteritsiin, karbenoksoloon, penitsilliin G, salitsüülhappe derivaadid). Vastupidiselt võib

samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega, MSPVAdega või teiste ainetega, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) viia kaaliumisisalduse suurenemiseni seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainetega samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ning ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

*Ravimid, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused:* Regulaarset seerumi kaaliumisisalduse jälgimist soovitatakse juhul, kui Rasitrio-t manustatakse koos ravimitega, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused (nt südameglükosiidid, antiarütmikumid).

*Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid), atsetüülsalitsüülhape ja mitteselektiivsed MSPVA'd:* Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega võivad MSPVA'd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. MSPVA'd võivad samuti nõrgendada hüdroklorotiasiidi diureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi ning MSPVA'de samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab Rasitrio kombineerimisel MSPVA'dega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

#### Teave aliskireeni koostoimete kohta

*Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).*

- *Kahekordne RAAS blokaad*

Aliskireeni kombinatsioon koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid*

Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toimel suureneb 75 mg aliskireeni C<sub>max</sub> ligikaudu 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Tõus võib olla suurem aliskireeni suuremate annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toimel suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C<sub>max</sub> vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Ei ole soovitatav (vt lõik 4.2)*

- *Greipfruudimahla*

Greipfruudimahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja C<sub>max</sub> väärtuste languseni. Greipfruudimahla tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga põhjustas aliskireeni AUC 61% vähenemise ja tarvitamine koos 300 mg põhjustas aliskireeni AUC 38% vähenemise. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest greipfruudimahla poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu greipfruudimahla koos Rasitrio-ga tarvitada.

*Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus*

- *P-gp koostoimed*

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni imendumisel soolde ja eritumisel sapiga. P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust ligikaudu 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada aliskireeni biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka substraatide valikut koe omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada kontsentratsiooni suhet koest plasmasse. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimise astmest.



- *Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid*

Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toimetel peagi jäi aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiresse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli koosmanustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktis ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel koos ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

- *Kaaliumitaset mõjutavad ravimid*

Samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete, MSPVA'dega või teiste ainete, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) võib suurendada kaaliumisisalduse seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainete samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik. Aliskireeni ja ARB-ide või ACE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ning ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Furosemiid ja torasemiid*

Aliskireeni ja furosemiidi suukaudne koosmanustamine ei mõjutanud aliskireeni farmakokineetikat, kuid vähendas furosemiidi ekspositsiooni 20...30% võrra (aliskireeni mõju intramuskulaarselt või intravenoosselt manustatavale furosemiidile ei ole uuritud). Võrreldes ainult furosemiidi manustamisega vähenes furosemiidi mitmekordse annuse (60 mg/ööpäevas) ja aliskireeni (300 mg/ööpäevas) koosmanustamise järgselt südamepuudulikkusega patsientidele naatriumi eritumine uriiniga ja uriini hulk esimese 4 tunni jooksul vastavalt 31% ja 24% võrra. Samaaegselt furosemiidi ja 300 mg aliskireeniga ravitud patsientide keskmine kehakaal (84,6 kg) oli kõrgem kui ainult furosemiidiga ravitud patsientide kehakaal (83,4 kg). Väiksemaid muutusi furosemiidi farmakokineetikas ja efektiivsuses täheldati aliskireeni annusega 150 mg/ööpäevas.

Olemasolevad kliinilised andmed ei näita, et aliskireeniga koosmanustamisel suureneksid torasemiidi annused. Torasemiidi eritumist neerude kaudu vähendab orgaaniliste anioonide transporter (OAT). Aliskireen eritub neerude kaudu vähesel määral, suukaudsel manustamisel eritub ainult 0,6% aliskireeni annusest uriiniga (vt lõik 5.2). Siiski on näidatud, et aliskireen on orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidi 1A2 (OATP1A2) substraat (vt koostoimed orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitoritega), seega võib aliskireen potentsiaalselt vähendada torasemiidi ekspositsiooni plasmas mõjutades imendumisprotsessi.

Seetõttu on patsientidel, kes saavad nii suukaudset furosemiidi või torasemiidi kui aliskireeni, ravi alustamisel furosemiidi või torasemiidi ja aliskireeniga ja annuse kohandamisel soovitatav furosemiidi või torasemiidi toimet jälgida, et vältida muutusi ekstratsellulaarse vedeliku mahus ja võimalikku vedeliku ülekoormust (vt lõik 4.4).

- *Varfariin*

Aliskireeni toimet varfariini farmakokineetikale ei ole kindlaks määratud.

- *Koostoime toiduga*

Väikese ja suure rasvasisaldusega toidud on oluliselt vähendanud aliskireeni imendumist (vt lõik 4.2).

*Koostoimed puuduvad*

- Ravimid, mida on uuritud aliskireeni kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, pioglitason, allopurinool, isosorbiid-5-mononitrat ja hüdroklorotiasiid. Koostoimeid ei ole kindlaks tehtud.

- Aliskireeni manustamisel koos metformiini ( $\downarrow$ 28%), amlodipiini ( $\uparrow$ 29%) või tsimetidiiniga ( $\uparrow$ 19%) muutus aliskireeni  $C_{\max}$  või AUC 20...30%. Manustamisel koos atorvastatiiniga suurenesid aliskireeni püsikontsentratsiooni AUC ja  $C_{\max}$  50%. Aliskireeni samaaegsel manustamisel puudus oluline toime atorvastatiini, metformiini või amlodipiini farmakokineetikale. Selle tulemusena ei ole vaja muuta aliskireeni või teiste samaaegselt manustatavate ravimite annust.

- Aliskireen võib veidi vähendada digoksiini ja verapamiili biosaadavust.

- *CYP450-ga seotud koostoimed*

Aliskireen ei inhibeeri CYP450 isoensüüme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireen ei indutseeri CYP3A4. Seetõttu aliskireen ei tohiks mõjutada ravimite süsteemset ekspositsiooni, mis inhibeerivad või indutseerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende kaudu. Aliskireen metaboliseerub minimaalselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Seega koostoimeid CYP450 isoensüümide inhibitsioonist või induktsioonist ei ole oodata. Siiski CYP3A4 inhibiitorid mõjutavad sageli ka P-gp. CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, mis samuti inhibeerivad P-gp, võib oodata suurenenud aliskireeni ekspositsiooni (vt. teisi P-glükoproteiiniga seotud koostoimed lõigus 4.5).

- *P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid*

Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenolooli, digoksiini, amlodipiini ega tsimetidiiniga. Manustamisel koos atorvastatiiniga (80 mg) suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsiooni AUC ja  $C_{\max}$  50%. Katseloomadel on kindlaks tehtud, et aliskireeni biosaadavusel on määrama tähtsusega P-gp. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seetõttu vähendada aliskireeni biosaadavust.

- *Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid*

Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraadide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt koostoimeid greipfruudi mahlagaga).

Teave amlodipiini koostoimete kohta

Teiste ravimite toime amlodipiinile

*Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus*

- *CYP3A4 inhibiitorid*

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini ekspositsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

- *CYP3A4 indutseerijad*

Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate toimest amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) samaaegsel manustamisel võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Seetõttu tuleb amlodipiini koos CYP3A4 indutseerijatega manustada ettevaatusega.

- *Greipfruudimahla*

Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlagaga ei ole soovitatav, kuna biosaadavus võib mõnedel patsientidel tõusta, mille tulemusena tugevneb vererõhku langetav toime.

- *Dantroleen (infusioon)*

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiaid ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).

*Amlodipiini toime teistele ravimitele*

- Amlodipiini vererõhku alandavad toimed summeeruvad teiste antihüpertensiivsete ravimite vererõhku alandavate toimetega.
- Mitme 10 mg amlodipiini annuse ja 80 mg simvastatiini samaaegne manustamine viis simvastatiini ekspositsiooni 77% suurenemiseni võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg päevas.

*Koostoimed puuduvad*

- Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini, varfariini ega tsüklosporiini farmakokineetikat.

Täiendav informatsioon hüdroklorotiasiidi koostoimete kohta

Samaaegsel manustamisel võib järgmistel ravimitel olla koostoimeid tiasiiddiureetikumidega:

*Ei ole soovitatav*

- *Liitium*

Tiasiidide toimel väheneb liitiumi renaalne kliirens, seetõttu võib hüdroklorotiasiidi manustamisel suureneada liitiumimürgistuse oht. Liitiumi ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vajalik, soovitatakse samaaegse manustamise ajal hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust.

*Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus*

- *Alkohol, barbituraadid ja narkootilised ained*

Tiasiiddiureetikumide manustamisel koos ainetega, millel on samuti vererõhku langetav toime (nt sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivsuse vähendamine või otsene vasodilatatsioon), võib ortostaatiline hüpotensioon süveneda.

- *Amantadiin*

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete risk.

- *Diabeedivastased ravimid (nt insuliin ja suukaudsed diabeediravimid)*

Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada diabeediravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4). Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.

- *Antikolinergilised ravimid teised seedetrakti motoorikat mõjutavad ravimid*

Antikolinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suureneada seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Vastupidi on oodata, et prokineetilised ained nagu tsisapriid võivad vähendada tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavust.

- *Podagra raviks kasutatavad preparaadid*

Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.

- *Ravimid, mis võivad esile kutsuda torsades de pointes'i tekke*  
Hüpokaleemia tekkeriski tõttu peab hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult kasutama koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda *torsades de pointes'*i tekke, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ja mõned antipsühhootikumid.
  
- *Seerumi naatriumisisaldust mõjutavad ravimid*  
Selliste ravimite, nagu antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid jms toimel võib tugevneda diureetikumide hüponatreemiline toime. Ettevaatlik peab olema nende ravimite pikaajalisel manustamisel.
  
- *Beetablokaatorid ja diasoksiid*  
Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beeta-blokaatoritega võib suurened hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suurened diasoksiini hüperglükeemiline toime.
  
- *Ioonvahetusvaigud*  
Kolestüramiin või kolestipool vähendavad tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi imendumist. See võib viia tiasiiddiureetikumide subterapeutilise toimeni. Selle koostoime võimaluse aitab miinumumini viia hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamisaegade muutmine nii, et hüdroklorotiasiidi manustatakse vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaikude manustamist.
  
- *D-vitamiin ja kaltsiumisoolad*  
Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentseerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiidi-tüüpi diureetikumide samaaegne kasutamine võib patsientidel, kellel on soodumus hüperkaltseemia tekkeks (nt hüperparatüreoidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad haigused), viia hüperkaltseemia tekkeni, suurendades kaltsiumi tagasiimendumist neerutorukestes.
  
- *Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid*  
Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada lihasrelaksantide, näiteks kuraare derivaatide toimet.
  
- *Tsütotoksilised ravimid*  
Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müoelosupressiivset toimet.
  
- *Digoksiin või teised digitaalse glükosiidid*  
Tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustavad digitaalisest tingitud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4).
  
- *Metüüldopa*  
Hüdroklorotiasiidi ja metüüldopa samaaegsel kasutamisel on üksikjuhtudel kirjeldatud hemolüütilise aneemia teket.
  
- *Joodi sisaldavad kontrastained*  
Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suurtes annustes joodipreparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.
  
- *Pressoorset amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin)*  
Hüdroklorotiasiid võib vähendada pressoorsete amiinide, näiteks noradrenaliini toimet. Selle toime kliiniline tähtsus on teadmata ning ei ole piisav, et välistada nende kasutamist.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasitrio-t määravad arstid peavad viljakas eas naisi nõustama võimalike riskide suhtes raseduse ajal. Enne planeeritavat rasedust tuleb üle minna sobivale alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, sest naised, kes plaanivad rasestuda, ei tohi Rasitrio-t kasutada.

### Rasedus

Aliskireeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Rottidel ja küülikutel ei olnud aliskireen teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärarendite ja vastündinu surmaga. Nagu ka teisi otseselt reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavaid ravimeid, ei tohi ka aliskireeni kasutada raseduse esimese trimestri ajal, või rasedust planeerivatel naistel ning ravim on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3).

Amlodipiini ohutus rasedusele ei ole tõestatud. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud rottidega ei ole näidanud mingit toksilisust, välja arvatud sünnituse hilinemine ja sünnitustegevuse pikenedamine annuste korral, mis on 50 korda suuremad kui maksimaalsed soovitatavad annused inimesel (vt lõik 5.3). Raseduse ajal kasutamist soovitatakse ainult siis, kui puudub ohutum alternatiiv ja kui haigus ise kujutab endast suuremat riski emale ja lootele.

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toime mehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplotsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada raseduseaegsete tursete, raseduseaegse hüpertensiooni või preeklampsia korral, kuna esineb plasmamahu vähenemise ja platsenta hüpoperfusiooni risk ilma kasuliku mõjuta haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi rasedatel naistel kasutada kõrge vererõhu raviks välja arvatud erandjuhtumitel, kui muud ravi ei saa kasutada.

Rasitrio-t ei tohi kasutada raseduse esimese trimestril. Rasitrio on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal (vt lõik 4.3).

Raseduse avastamisel tuleb ravi Rasitrio-ga lõpetada võimalikult kiiresti.

### Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen ja/või amlodipiin erituvad rinnapiima. Aliskireen eritus lakteerivate rottide piima.

Hüdroklorotiasiid eritub vähesel määral inimese rinnapiima. Suures annuses põhjustavad tiasiiddiureetikumid intensiivset diureesi, mis võib vähendada rinnapiima produktsiooni.

Rasitrio kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Rasitrio-t kasutatakse imetamise ajal, tuleks annused hoida nii madalad kui võimalik.

### Fertiilsus

Kliinilised andmed Rasitrio kasutamise mõju kohta fertiilsusele puuduvad.

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on

ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3). Rottide fertiilsust ei mõjutanud aliskireeni manustamine annustes 250 mg/kg ööpäevas ega hüdroklorotiasiidi manustamine annustes 4 mg/kg ööpäevas (vt lõik 5.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ent autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb meeles pidada, et Rasitrio võtmise ajal võib mõnikord esineda pearinglust või uimasust.

Amlodipiinil on kerge või mõõdukas toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui amlodipiini kasutataval patsientidel esineb pearinglust, unisus, peavalu, väsimust või iiveldust, võib reaktsioonivõime olla häiritud.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

##### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Rasitrio alltoodud ohutusprofiil põhineb Rasitrio-ga kliinilistel uuringutel ja üksikute komponentide (aliskireen, amlodipiin ja hüdroklorotiasiid) teadaoleval ohutusprofiilil. Üle 75-aastaste ja vanemate patsientide puhul on Rasitrio ohutuse kohta saadud andmete hulk piiratud.

Kõige sagedasemad Rasitrio puhul märgatud kõrvaltoimed on hüpotensioon ja pearinglus. Rasitrio koostisosade (aliskireen, amlodipiin ja hüdroklorotiasiid) varem teatatud ja vastavate koostisosade peatükkides loetletud kõrvaltoimed võivad esineda ka Rasitrio puhul.

Kõrvaltoimete tabel:

Aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed on iga pealkirja all reastatud esinemissageduse järjekorras (kõige sagedasem esimesena), kasutades järgnevat põhimõtet: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

##### Teave Rasitrio kohta

<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage	Pearinglus
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	Hüpotensioon
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Sage	Perifeersed tursed

Perifeerne turse on teadaolev, annusest sõltuv amlodipiini kõrvaltoime ja seda on turustamisjärgse kogemuse kohaselt täheldatud ka aliskireeni kasutamisel. Perifeersete tursete esinemissagedus oli lühiajalises kahekordse aktiivkontrolliga uuringus Rasitrio puhul 7,1%, aliskireeni/amlodipiini kaksikkombinatsiooni puhul 8,0%, amlodipiini/hüdroklorotiasiidi puhul 4,1% ja aliskireeni/hüdroklorotiasiidi puhul 2,0%.

Hüpotensiooniga potentsiaalselt seotud mis tahes kõrvaltoimete esinemissagedus oli lühiajalises aktiivkontrolliga uuringus Rasitrio puhul 4,9% ja kaksikkombinatsioonide puhul 3,7%. Patsientidel vanuses 65 ja enam eluaastat oli esinemissagedus Rasitrio puhul 10,2% ja kaksikkombinatsioonidega 5,4%.

### Täiendav teave üksikute koostisainete kohta

Teised kõrvaltoimed, mida on varem täheldatud üksikute koostisainete puhul võivad tekkida ka Rasitrio kasutamisel, kuigi neid kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

### *Aliskireen*

Turuletulekujärgsel perioodil esinenud tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad anafülaktiline reaktsioon ja angioödeem, mis võivad esineda harva (vähem kui 1 juhtum 1000 patsiendi kohta). Kõige sagedasem kõrvaltoime on kõhulahtisus.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul:

Aliskireeni teadaolevad kõrvaltoimed on toodud järgnevas tabelis, kasutades sama klassifikatsiooni nagu fikseeritud kombinatsiooni puhul eelnevalt kirjeldatud.

<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Harv	Anafülaktilised reaktsioonid, ülitundlikkusreaktsioonid
<b>Südame häired</b>	
Sage	Peapööritus
Aeg-ajalt	Südamepekslemine, perifeerne turse
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt	Hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Aeg-ajalt	Kõha
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	Kõhulahtisus
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Teadmata	Maksahäired*, ikterus, hepatiit, maksapuudulikkus**
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), suulimaskesta reaktsioonid, lööve, kihelus, nõgestõbi
Harv	Angioödeem, erüteem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	Artralgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus, neerufunktsiooni häired
<b>Uuringud</b>	
Sage:	Hüperkaleemia
Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
Harv	Hemoglobiini taseme langus, hematokriti taseme langus, kreatiniini sisalduse suurenemine veres

\*Maksahäirete üksikud juhud kliiniliste sümptomite ja laboratoorse tõendusega rohkem väljendunud maksatalitluse düsfunktsiooni kohta.

\*\*Sealhulgas teatatud turuletulekujärgselt üks ägeda maksapuudulikkuse juhtum, mille puhul ei saa välistada põhjuslikku seost aliskireeniga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus:

Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem on esinenud ravi ajal aliskireeniga.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näitajatega.

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemi juhtudest või angioödeemile viitavatest sümptomitest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada

võivate ravimite, sealhulgas RAAS-i blokaatorid (AKE inhibiitorid või ARB-id) kasutamise järgselt.

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega.

Ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaktilistest reaktsioonidest, on teatatud ka turustamisjärgselt (vt lõik 4.4).

Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised ülitundlikkusreaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turustamisjärgselt on teatatud artralgiia esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

*Uuringud:* Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis aliskireeni manustamisel harva standardsete laboratoorsete näitajate kliiniliselt olulisi muutusi. Hüpertensiivsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes ei olnud aliskireenil kliiniliselt olulist mõju üldkolesterooli, kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL) kolesterooli, tühja kõhu tingimustes määratud triglütseriidide, tühja kõhu tingimustes määratud glükoosi- või kusihappesisaldusele.

*Hemoglobiin ja hematokrit:* Täheledata hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheledatakse ka teiste RAAS süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu AKE inhibiitorid ja ARB'id.

*Seerumi kaaliumisisaldus:* Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib tõusta teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVAde samaaegsel kasutamisel. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

*Lapsed:* 39-l hüpertensiooniga 6-17 aasta vanusel lapsel läbiviidud aliskireeni farmakokineetika uuringust on saadud vähesel määral ohutuslaseid andmeid, mille alusel kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on lastel sarnane nagu hüpertensiooniga täiskasvanutel. Nagu ka teiste RAAS blokaatorite puhul, on aliskireeniga ravitud lastel tavaliseks kõrvaltoimeks peavalu.

### *Amlodipiin*

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Väga harv	leukopeenia, trombotsütopeenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Väga harv	allergilised reaktsioonid
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga harv	hüperglükeemia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Aeg-ajalt	unetus, meeleolu kõikumised (sh ärevus), depressioon
Harv	segasusseisund



<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage	unisuus, peavalu (eriti ravi alguses)
Aeg-ajalt	treemor, düsgeusia, minestamine, hüpoesteesia, paresteesia
Väga harv	hüpertoonია, perifeerne neuropaatia
<b>Silma kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	nägemishäired (sh diploopia)
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	tinnitus
<b>Südame häired</b>	
Sage	südamepekslemine
Väga harv	müokardiinfarkt, arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade fibrillatsioon)
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	nahaõhetus
Aeg-ajalt	hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Aeg-ajalt	düspnoe, riniit
Väga harv	kõha
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	valu ülakõhus, iiveldus
Aeg-ajalt	oksendamine, düspepsia, muutused soole tühjendamises (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus), suukuivus
Väga harv	pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Väga harv	hepatiit, ikterus, maksaensüümide tõus (enamasti koos kolestaasiga)
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	alopeetsia, purpur, naha värvuse muutumine, hüperhidroos, sügelus, lööve, eksanteem
Väga harv	angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgustundlikkus
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	pahklupiirkonna turse
Aeg-ajalt	liigesevalu, lihasvalu, lihaskrambid, seljavalu
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt	urineerimishäired, öine urineerimine, sagenenud urineerimine
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Aeg-ajalt	impotentsus, günekomastia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Sage	turse, kurnatus
Aeg-ajalt	rindkerevalu, asteenia, valu, halb enesetunne
<b>Uuringud</b>	
Aeg-ajalt	kehakaalu suurenemine, kehakaalu vähenemine

On teatatud haruldastest ekstrapüramidaalse sündroomi juhudest.

### Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi on palju aastaid laialdaselt välja kirjutatud, sageli suuremates annustes kui need, mida sisaldab Rasitrio. Järgnevad kõrvaltoimed on kirjeldatud patsientidel, keda on ravitud ainult tiasiiddiureetikumidega, sealhulgas hüdroklorotiasiidiga:

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Harv	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga
Väga harv	Agranulotsütoos, lüüdi depressioon, hemolüütiline aneemia, leukopeenia
Teadmata	Aplastiline aneemia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Väga harv	Ülitundlikkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage	Hüpokaleemia
Sage	Hüperurikeemia, hüpomagneseemia, hüponatreemia
Harv	Hüperkaltseemia, hüperglükeemia, diabeetilise metaboolse seisundi halvenemine
Väga harv	Hüpokloreemiline alkaloos
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Harv	Depressioon, unehäired
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Harv	Pearinglus, peavalu, paresteesia
<b>Silma kahjustused</b>	
Harv	Nägemishäired
Teadmata	Äge suletud nurga glaukoom
<b>Südame häired</b>	
Harv	Südame rütmihäired
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	Ortostaatiline hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Väga harv	Respiratoorne distress (sh pneumoniit ja kopsuturse)
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	Söögiisu vähenemine, kerge iiveldus ja oksendamine
Harv	Ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, kõhulahtisus
Väga harv	Pankreatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Harv	Intrahepaatiline kolestaas, ikterus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Sage	Urtikaaria ja teised lööbevormid
Harv	Valgustundlikkusreaktsioon
Väga harv	Naha erütematoosluupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosluupuse reaktiveerumine, nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalnekroolüs
Teadmata	Multiformne erüteem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Teadmata	Lihasspasm
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Teadmata	Neerufunktsiooni häire, äge neerupuudulikkus
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Sage	Impotentsus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Teadmata	Asteenia, pürektsia
<b>Uuringud</b>	
Väga sage	Kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
Harv	Glükosuuria

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Rasitrio üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud antihüpertensiivse toimega.

Aliskireeni üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega.

Olemasolevad andmed on näidanud, et suur üleannustamine amlodipiini puhul võib põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektorset tahhükardiat. On registreeritud märkimisväärset ja tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni ja kaasa arvatud surmaga lõppeva šokini.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud liigest diureesist tingitud elektrolüütide sisalduse vähenemise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja dehüdratsiooniga. Üleannustamise kõige sagedasemad nähud ja sümptomid on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia tagajärjel võivad tekkida lihasspasmid ja/või südame rütmihäired, mis on seotud südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega.

### Ravi

Kui Rasitrio võtmisel esineb sümptomaatiline hüpotensioon, tuleb alustada toetavat ravi.

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon nõuab aktiivset kardiovaskulaarset toetust, sh südame ja hingamisfunktsiooni sagedast kontrollimist, jäsemete kõrgemale asetamist ja tsirkuleeriva vedeliku koguse ja diureesi jälgimist.

Veresoonkonna toonuse ja vererõhu taastamiseks võib abi olla vasokonstriktoritest, eeldusel, et nende kasutamiseks puuduvad vastunäidustused. Kaltsiumikanalit blokeeriva toime leevendamiseks võib kasu olla kaltsiumglükonaadi veenisisesest manustamisest.

Mõningatel juhtudel võib kasu olla maoloputusest. Tervete vabatahtlikega on selgunud, et söe manustamine kuni 2 tundi pärast 10 mg amlodipiini sissevõtmist vähendab amlodipiini imendumise ulatust.

Kuna amlodipiin on plasmavalkudega ülimalt hästi seonduv, siis dialüüsist tõenäoliselt abi ei ole.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal (<2% suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniini-angiotensiinisüsteemi toimivad ained; reniini inhibiitorid; ATC-kood: C09XA54

Rasitrio kombineerib kolme antihüpertensiivset ühendit, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide vererõhu kontrolli all hoidmiseks: aliskireen kuulub otsese toimega reniini inhibiitorite klassi, amlodipiin kaltsiumikanali blokaatorite klassi ja hüdroklorotiasiid tiasiiddiureetikumide klassi. Kombineeritud kasutamisel annab reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi, kaltsiumikanali kaudu vahendatud vasodilatatsiooni ja naatriumkloriidi ekskretsiooni pärssimine tulemuseks suurema vererõhu languse kui vastavad kaksikkombinatsioonid.

### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Hüpertensioonivõetel patsientidel andis Rasitrio manustamine üks kord ööpäevas annusest sõltuva kliiniliselt olulise vähenemise nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu osas, kusjuures toime püsis kogu 24-tunnise annustamisintervalli jooksul. Rasitrio puhul täheldati ulatuslikumat vererõhu langust kui mis tahes kaksikkombinatsiooni puhul, kusjuures vererõhku mõõdeti 24-tunnise ambulatoorse vererõhumonitooringu kestel iga tund, sh varastel hommikutundidel.

Rasitrio-ga viidi läbi topeltpime randomiseeritud ja aktiivkontrolliga uuring. Uuringust võttis osa 1181 patsienti, kellest 773 olid uuringu alguses mõõduka hüpertensiooniga (msSBP 160...180 mmHg) ja 408 raske hüpertensiooniga (msSBP >180 mmHg). Suur hulk patsiente olid ülekaalulised (49%), enam kui 14%-l kõigist patsientidest oli suhkurtõbi. Topeltpimeda ravi esimese nelja nädala jooksul tarvitasid patsiendid kas aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi (HCTZ) kolmikkombinatsiooni annuses 150/5/12,5 mg (N = 308) või aliskireeni/HCTZ (150/12,5 mg, N = 295), aliskireeni/amlodipiini (150/5 mg, N = 282) ja amlodipiini/HCTZ (5/12,5 mg, N = 295) kaksikkombinatsioone. Nelja nädala möödudes suurendati patsientide raviannuseid täiendavaks neljaks topeltpimeda ravi nädalaks: aliskireen/amlodipiin/HCTZ 200/10/25 mg, aliskireen/HCTZ 300/25 mg, aliskireen/amlodipiin 300/10 mg ja amlodipiin/HCTZ 10/25 mg.

Selles uuringus põhjustas Rasitrio annuses 300/10/25 mg uuringu algusega võrreldes mõõduka kuni raske hüpertensiooniga patsientidel statistiliselt olulise vererõhu languse (süstoolne/diastoolne vererõhk) – 37,9/20,6 mmHg võrrelduna 31,4/18,0 mmHg aliskireeni/amlodipiini (300/10 mg) kombinatsiooni puhul, 28,0/14,3 mmHg aliskireeni/hüdroklorotiasiidi (300/25 mg) kombinatsiooni puhul ja 30,8/17,0 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiidi (10/25 mg) kombinatsiooni puhul. Raske hüpertensiooniga (SBP  $\geq$ 180 mmHg) patsientidel oli vererõhu langus uuringu algusega võrreldes Rasitrio-l 49,5/22,5 mmHg ning kaksikkombinatsioonidest aliskireenil/amlodipiinil (300/10 mg) 38,1/17,6 mmHg, aliskireenil/hüdroklorotiasiidil (300/25 mg) 33,2/14,3 mmHg ja amlodipiinil/hüdroklorotiasiidil (10/25 mg) 39,9/17,8 mmHg. 558 patsiendiga alarühmas, milles 65-aastased ja vanemad patsiendid olid vähe esindatud ja 75-aastased ja vanemad patsiendid olid väga vähe esindatud, põhjustas aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi (300/10/25 mg) kombinatsioon süstoolse/diastoolse vererõhu languse – 39,7/21,1 mmHg võrrelduna 31,3/18,74 mmHg aliskireeni/amlodipiini (300/10 mg) kombinatsiooni puhul, 25,5/12,5 mmHg aliskireeni/hüdroklorotiasiidi (300/25 mg) kombinatsiooni puhul ja 29,2/16,4 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni (10/25 mg) puhul (alarühm hõlmas patsiente, kellel ei esinenud ebatüüpilisi näite, defineeritud kui süstoolse vererõhu näidu (SBP) erinevus  $\geq$ 10 mmHg uuringu algusest või lõpust). Rasitrio toime oli täheldatav juba ühe nädala möödumisel ravi algusest. Mõõduka kuni raske hüpertensiooniga patsientidel oli vererõhku langetav toime sõltumatu vanusest, soost, rassist, kehamassiindeksist ja ülekaalulisusega seotud häiretest (metaboolne sündroom ja diabeet).

Rasitrio kasutamist seostati plasma reniini aktiivsuse (PRA) vähenemisega (–34%) võrreldes algtasemega, samas kui amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni puhul see näitaja suurenes (PRA +170%). PRA-le erineva mõju kliiniline tähtsus on praegu teadmata.

Avatud ohutusuurings kestusega 28...54 nädalat mõõdeti efektiivsust teisese tulemusnäitajana ning 28...54 nädalat kestnud ravi tulemusena langetas Rasitrio (annuses 300/10/25 mg) keskmisi vererõhuväärtusi (süstoolse/diastoolse) 37,3/21,8 mmHg võrra. Rasitrio efektiivsus püsis ühe aasta jooksul ja ravitoime nõrgenemise kohta mingeid tõendeid ei leitud.

Eakatel patsientidel läbi viidud randomiseeritud topeltpimedes ja aktiivkontrolliga 36-nädalases uuringus, kus varasema aliskireeni/HCTZ 300/25 mg raviga ei olnud saavutatud piisavat vererõhu langust (SBP  $\geq$ 140 mmHg), täheldati Rasitrio 300/10/25 mg annusega 36 ravinädala järel kliiniliselt olulist vererõhu langust (mSSBP/msDBP 15,0/8,6 mmHg 22. nädalal, langus 36. nädalaks 30,8/14,1 mmHg).

Läbi viidud kliinilistes uuringutes on Rasitrio-t manustatud rohkem kui 1155 patsiendile, sh 182 patsiendile veel ühe või enama aasta jooksul. Ravi ajal Rasitrio annustega kuni 300 mg/10 mg/25 mg oli üldine kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane vastavate kaksikkombinatsioonide manustamisel täheldatuga, v.a sümptomaatiline hüpotensioon. Hüpotensiooniga potentsiaalselt seotud mis tahes kõrvaltoimete esinemissagedus oli lühiajalises kontrollitud uuringus Rasitrio puhul 4,9% ja kaksikkombinatsioonide puhul kuni 3,7%. Patsientidel vanuses 65 ja enam eluaastat oli esinemissageduseks Rasitrio puhul 10,2% ja kaksikkombinatsioonidega 5,4%.

Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud soost, vanusest (välja arvatud sümptomaatiline hüpotensioon), kehamassiindeksist, rassist ega etnilisest kuuluvusest. Kõrvalnähud on tavaliselt olnud kerge ja mööduva iseloomuga. Üle 75-aastaste või oluliste kaasuvate kardiovaskulaarsete haigustega patsientide kohta käivad ohutusandmed on äärmiselt piiratud. Kliiniliste kõrvaltoimete tõttu tuli ravi katkestada 3,6%-l Rasitrio-t saanud patsientidest, vastav näitaja oli aliskireeni/amlodipiini rühmas 2,4%, aliskireeni/hüdroklorotiasiidi rühmas 0,7% ja amlodipiini/hüdroklorotiasiidi rühmas 2,7%.

### Aliskireen

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi (RAAS) aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ning vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS-i inhibeerivad ained [angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorite blokaatorid (ARB)] põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorset suurenemist, väheneb hüpertensiivsetel patsientidel aliskireenravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Sarnast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Praegusel ajal pole teada PRA'le erineva mõju kliiniline tähtsus.

### *Hüpertensioon*

Hüpertensiivsetel patsientidel viis aliskireeni 150 mg ja 300 mg annuste üks kord ööpäevas manustamine nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (kasuliku toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli diastoolse vererõhu maksimaalse ja minimaalse languse keskmine suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Antihüpertensiivne toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest. Aliskireeni kasutamist on uuritud 1864-l 65-aastaselt ja vanemal patsiendil ning 426-l 75-aastaselt ja vanemal patsiendil.

Aliskireeni monoterapia uuringutes on täheldatud teiste antihüpertensiivsete ravimite rühmadega (sh teatud AKE inhibiitorid ja ARB) võrreldavat vererõhku langetavat toimet. Diureetikumiga (hüdroklorotasiid, HCTZ) võrreldes langetas aliskireeni 300 mg annus süstoolset/diastoolset vererõhku 17,0/12,3 mmHg võrra, võrreldes langusega 14,4/10,5 mmHg võrra HCTZ 25 mg toimele 12 ravinädala möödudes.

Kombinatsioonravi uuringud on olemas aliskireeni lisamisel hüdroklorotasiidile (diureetikum), amlodipiinile (kaltsiumikanali blokaator) ja atenoolile (beetablokaator). Need kombinatsioonid olid hästi talutavad. Hüdroklorotasiidile lisamisel kutsus aliskireen esile aditiivse vererõhku langetava toime.

Aliskireenil põhinenud ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilipõhise raviga 9 kuud kestnud samaväärsusuuringus 901-l essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil ( $\geq 65$  aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotasiidi (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas

vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas raviõlas oli talutavus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel geriaatrilisel patsiendil vanuses 65 eluaastat ja rohkem ning geriaatrilisel patsiendil vanuses 75 eluaastat ja rohkem (30%), alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurused aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kasutamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist või toimet pulsisagedusele. Ülemäärast vererõhu langust täheldati aeg-ajalt (0,1%) tüsistumata hüpertensiooniga patsientidel, kes said aliskireeni monoterapiana. Hüpotensioon tekkis aeg-ajalt (<1%) ka kombinatsioonravi puhul teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järkjärgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

Lisaks ei täheldatud 36-nädalases uuringus, kus osales 820 isheemilise vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsienti, vasaku vatsakese remodelleerumise muutusi, mida hinnati vasaku vatsakese lõppüstoolse mahu järgi aliskireeni kasutamisel võrreldes platseeboga lisaks foonravile.

Kardiovaskulaarse suremuse, südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise, korduva südamelihase infarkti, insuldi ja elustatud äkksurma kombineeritud esinemissagedused olid sarnased aliskireeni grupis ja platseebogrupis. Kuid aliskireeni saavatel patsientidel oli platseebogrupiga võrreldes oluliselt suurem hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renaalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) koos või ilma kardiovaskulaarhaigusega. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireen 300 mg platseeboga lisamisel standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määraks 1,11 platseebokasuks (95% Usaldusintervall: 1,00, 1,23, 2-poolne p=0,05). Lisaks märgati platseeboga võrreldes aliskireeni puhul kõrvaltoimete esinemise tõusu (37,9% vs. 30,2%). Eriti olid suurenenud neerufunktsiooni häirete (14,0% vs. 12,1%), hüperkaleemia (38,9% vs. 28,8%), hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimete (19,7% vs. 16,2%) ja rabanduse (komisjoni poolt hinnatud tulemusnäitaja) (3,4% vs. 2,6%) esinemine. Rabandust esines rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

Aliskireeni toime suuremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele on praegu teadmata.

Andmed aliskireeni pikaajalise tõhususe kohta südamepuudulikkusega patsientidel hetkel puuduvad (vt lõik 4.4).

#### *Südame elektrofüsioloogia*

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga ja aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus kasutati standardset ja Holter-elektrokardiograafiat, ei teatatud ühestki toimest QT intervallile.

## Amlodipiin

Rasitrio amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame- ja veresoonte silelihaskudedesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeersetes veresoontes vastupanu kui langeb vererõhk. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihüdropüridiini kui mitte-dihüdropüridiini seondumiskohtadega.

Südamelihase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumiioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ionikanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensioonilistel patsientidel väheneb amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

Nagu ka teiste kaltsiumikanali blokaatorite puhul, on puhkeolekus ja koormusel mõõdetud südamefunktsiooni hemodünaamilised näitajad amlodipiiniga ravitud normaalse vatsakeste funktsiooniga patsientidel üldjuhul näidanud südameindeksi vähest suurenemist ilma olulise mõjuta  $dP/dt$ -le või vasaku vatsakese lõppdiastoolsele rõhule või mahule. Hemodünaamika uuringutes ei ole amlodipiinil negatiivset inotroopset toimet, kui seda manustada terapeutilistes annustes tervetele loomadele ja inimestele (isegi koos beetablokaatoritega manustamisel inimestele).

Amlodipiin ei muuda tervetel loomadel ega inimestel sinuatriaalsõlme funktsiooni või atrioventrikulaarset ülejuhet. Kliinilistes uuringutes, kus amlodipiini manustati koos beetablokaatoritega hüpertensiooni või stenokardiaga patsientidele, ei täheldatud elektrokardiograafiliste näitajate muutusi.

Amlodipiin on näidanud soodsaid kliinilisi toimeid kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud koronaararterite haigusega patsientidel.

### *Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel*

Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, peaks kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidele manustama ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

### *Kasutamine hüpertensiooniga patsientidel*

Viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks antihüpertenstiivse ja lipiide langetava ravi uuringuks (ALLHAT), et võrrelda uuemaid medikamentoosseid ravimeetodeid: amlodipiin 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriil 10...40 mg ööpäevas (AKE-inhibiitor) esmavaliku ravina võrreldes tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 aastat ja rohkem ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel oli vähemalt üks südamepõrgarteritõve lisariskitegur, mille hulka kuuluvad eelnev müokardiinfarkt või -insult (>6 kuud enne uuringusse kaasamist) või dokumenteeritud muu ateroskleroosiline südame-veresoonkonna haigus (kokku 51,5%), 2. tüüpi diabeet (36,1%), kõrge tihedusega lipoproteiin kolesterool <35 mg/dl või <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammi või ehkardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine käesoleval hetkel (21,9%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli surmaga lõppev südamepärgarteritõbi või mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti kombinatsioon. Puudus oluline erinevus esmases tulemusnäitajas amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: riskide suhe (RR) 0,98, 95% usaldusintervall (0,90...1,07),  $p = 0,65$ . Teiste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga [10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% usaldusintervall (1,25...1,52),  $p < 0,001$ ]. Kuid puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96. 95% usaldusintervall (0,89...1,02),  $p = 0,20$ .

### Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses torukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  sümporteri inhibeerimise, konkureerides  $\text{Cl}^-$  saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Rasitrio-ga läbiviidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta essentsiaalse hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiid kombinatsioon

Pärast aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiid sisaldava fikseeritud kombinatsiooniga tableti suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne plasmakontsentratsioon 1...2 tunni jooksul, amlodipiinil 8 tunni jooksul ja hüdroklorotiasiidil 2...3 tunni jooksul. Aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiid imendumise kiirus ja ulatus on fikseeritud kombinatsiooniga tableti manustamisel sarnane individuaalsete ravimvormide puhul täheldatuga.

Toidu mõju uuringus, kus kasutati standardset suure rasvasisaldusega toitu koos 300/10/25 mg fikseeritud kombinatsiooniga tabletiga, näidati, et toit vähendas aliskireeni imendumise kiirust ja ulatust fikseeritud kombinatsioonist samamoodi nagu aliskireeni monoterapia korral. Toit ei mõjutanud fikseeritud kombinatsioonis sisalduva amlodipiini ega hüdroklorotiasiid farmakokineetikat.

### Aliskireen

#### *Imendumine*

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2...3%. Suure rasvasisaldusega toit vähendab  $C_{\max}$  ja AUC väärtusi vastavalt 85% ja 70% võrra. Püsikontsentratsioonil vähendavad madala rasvasisaldusega toidud hüpertensiivsetel patsientidel  $C_{\max}$  76% ja  $\text{AUC}_{0-\text{tau}}$  67% võrra. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

#### *Jaotumine*

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

#### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (78%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest koguanusest metaboliseeritakse.



Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenooset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

#### *Lineaarsus*

Aliskireeni ekspositsioon suureneb ebaproportsionaalselt annuse suurenedes. Pärast üksikannuse manustamist vahemikus 75...600 mg, on annuse kahekordse suurendamise tulemusena AUC ja  $C_{max}$  vastavalt ~2,3 ja 2,6 kordsed. Püsikontsentratsiooni faasis võib mitte-lineaarsus veelgi enam väljenduda. Lineaarsusest kõrvalekaldumise mehhanisme pole kindlaks tehtud. Võimalikuks mehhanismiks on transporterite küllastumine imendumiskohas või maksa-sapi kliirensi teedes.

#### *Lapsed*

Aliskireeni farmakokineetikauuringus, mis viidi läbi 39-1 hüpertensiooniga lapsel (vanuses 6-17 aastat), kes said aliskireeni graanulitena annuses 2 mg/kg või 6 mg/kg ööpäevas (3,125 mg tablett), olid farmaokineetika näitajad sarnased täiskasvanute omadega. Olemasolevate andmete põhjal vanus, kehakaal või sugu ei mõjuta oluliselt aliskireeni süsteemset ekspositsiooni (vt lõik 4.2).

#### Amlodipiin

##### *Imendumine*

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

##### *Jaotumine*

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et hüpertensiivsetel patsientidel on ligikaudu 97,5% ringlevast ravimist seondunud plasmavalkudega.

##### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Amlodipiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult (umbes 90%) inaktiivseteks metaboliitideks, 10% lähteühendist ja 60% metaboliitidest eritub uriiniga.

Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8 päevast manustamist.

##### *Lineaarsus*

Terapeutilises annusevahemikus 5 mg ja 10 mg on amlodipiinil lineaarne farmakokineetika.

#### Hüdroklorotiasiid

##### *Imendumine*

Suukaudse annuse manustamise järgselt on hüdroklorotiasiidi imendumine kiire ( $T_{max}$  umbes 2 tundi).

Toidu mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele on minimaalse kliinilise tähtsusega kui üldse. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70%.

##### *Jaotumine*

Jaotusruumala on 4...8 l/kg. Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selle sisaldus on ligikaudu kolm korda suurem kui plasmas.

##### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Hüdroklorotiasiid eritub peamiselt muutumatul kujul. Hüdroklorotiasiidi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on 6...15 tundi terminaalsetes eliminatsioonifaasis. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ning üks kord päevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Üle 95% imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.

### *Lineaarsus*

Terapeutilises vahemikus on keskmise AUC suurenemine lineaarne ja proportsionaalne annusega.

### Patsientide erirühmad

Rasitrio on efektiivne, üks kord ööpäevas manustatav hüpertensioonivastane ravim täiskasvanutele hoolimata soost, vanusest, kehamassiindeksist ja etnilisest kuuluvusest.

### *Neerukahjustus*

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Rasitrio vastunäidustatud anuuria või raske neerukahjustusega patsientidel (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.3). Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Aliskireeni farmakokineetikat on uuritud patsientidel, kellel on erineva raskusega neerupuudulikkus. Aliskireeni suhtelised AUC ja C<sub>max</sub> olid neerukahjustusega patsientidel 0,8...2 korda suuremad kui tervetel inimestel pärast ühekordse annuse manustamist ja püsikontsentratsiooni faasis. Täheldatud muutused ei olnud aga korrelatsioonis neerukahjustuse raskusega. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja aliskireeni algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Aliskireeni ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Aliskireeni samaaegne kasutamine koos ARB-ide või ACE inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.3).

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste muutustega aliskireeni farmakokineetikas (C<sub>max</sub> vähem kui 1,2 kordne muutus; AUC kuni 1,6 kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutnud oluliselt aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika.

Nagu on oodata peaaegu täielikult neerude kaudu erituvat ravimi puhul, on neerufunktsioonil märkimisväärne mõju hüdroklorotiasiidi kineetikale. Neerukahjustuse esinemisel suurenevad hüdroklorotiasiidi keskmised maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja AUC väärtused ning väheneb ravimi uriiniga eritumise kiirus. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral on märgatud hüdroklorotiasiidi AUC 3-kordset suurenemist. Raske neerukahjustusega patsientidel on märgatud AUC 8-kordset suurenemist.

### *Maksakahjustus*

Rasitrio on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Kerge kuni raske maksahaigusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika. Seetõttu ei ole kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel vaja aliskireeni algannust muuta.

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Seetõttu tuleb maksakahjustusega patsiente ravida ettevaatusega.

### *Geriaatrilised patsiendid*

Rasitrio süsteemse toime kohta geriaatrilistel patsientidel andmed puuduvad. Geriaatrilistel inimestel (>65 eluaasta) on aliskireeni AUC eraldi manustamise korral 50% kõrgem kui noortel. Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on eakatel ja noorematel patsientidel ühesugune. Geriaatrilistel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens olema vähenenud, mistõttu suureneb nii AUC kui ka eliminatsiooni poolväärtusaeg. Seetõttu on vajalik eriline ettevaatus Rasitrio manustamisel 65-aastastele ja vanematele patsientidele ja ülim ettevaatus manustamisel 75-aastastele

ja vanematele patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes. Spetsiifilised andmed hüdroklorotiasiidi toime kohta eakatel patsientidel puuduvad.

#### *Lapsed (vanus alla 18 aasta)*

Rasitrio farmakokineetikat ei ole uuritud. Populatsiooni farmakokineetika uuring viidi läbi 74-l hüpertensiooniga lapsel vanuses 1 kuni 17 aastat (34 patsienti olid vanuses 6 kuni 12 aastat ja 28 patsienti vanuses 13 kuni 17 aastat), kes said amlodipiini annuses 1,25 kuni 20 mg üks või kaks korda päevas. Lastel vanuses 6 kuni 12 aastat ja noorukitel vanuses 13 kuni 17 aastat oli tüüpiline suukaudne kliirens (CL/F) meessoost patsientidel vastavalt 22,5 ja 27,4 l/h ning naissoost patsientidel vastavalt 16,4 ja 21,3 l/h. Ekspositsioonis oli märgatav oli suur patsientidevaheline variaabelsus. Andmed alla 6 aasta vanuste laste kohta on limiteeritud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Rasitrio mittekliinilisi toksikoloogilisi uuringuid eraldi läbi viidud ei ole, sest need uuringud on varem toimunud individuaalsete komponentidega.

Aliskireeni/hüdroklorotiasiidi ja aliskireeni/amlodipiini kombinatsioonide toksilisuse profiile on hästi iseloomustatud prekliinilistes uuringutes. Rotid talusid mõlemat kombinatsiooni üldiselt hästi. 2...13 nädalat kestnud suukaudse toksilisuse uuringutest saadud tulemused olid kooskõlas üksikkomponentide kohta käivate andmetega.

#### Aliskireen

Kartsinogeenset potentsiaali on hinnatud 2-aastasest uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Kartsinogeenset toimet ei leitud. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsoole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil on teadaolev ärritav toime, tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus 300 mg annuse manustamisel saadud ohutuspiirid olid 9...11 korda suuremad väljaheite kontsentratsioonide või 6 korda suuremad limaskesta kontsentratsioonide põhjal, mis saavutati annusega 250 mg/kg ööpäevas rottide kartsinogeensusuuringus.

Aliskireenil ei olnud mutageenset toimet *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse uuringutes. Uuringud hõlmasid *in vitro* analüüse bakteri- ja imetajarakkudega ning *in vivo* uuringuid rottidel.

Aliskireeni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnenud toksilist toimet embrüole/lootele või teratogeenset toimet annuste puhul kuni 600 mg/kg ööpäevas rottidel või 100 mg/kg ööpäevas küülikutel. Fertiilsust, prenataalset arengut ja postnataalset arengut ei mõjutanud rottidel annused kuni 250 mg/kg ööpäevas. Rottidele ja küülikutele manustatud annused viisid vastavalt 1...4 ja 5 korda suuremate süsteemse ekspositsiooni väärtuste saavutamiseni võrreldes inimesele soovitatava maksimaalse annusega (300 mg).

Farmakoloogilised ohutusuuringsid ei näidanud ühtki kõrvaltoimet närvi-, hingamis- või kardiovaskulaarfunktsioonidele. Toimed loomadel korduva annusega toksilisuse uuringutes olid kooskõlas teadaoleva lokaalse ärritava toimega või aliskireeni oodatava farmakoloogilise toimega.

#### Amlodipiin

Amlodipiini ohutusandmed on hästi selgitatud nii kliiniliselt kui ka mittekliiniliselt.

#### *Reproduktiivtoksikoloogia*

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktsiooni uuringutes ilmnisid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) sünnituse edasilükkumine, sünnitustegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

### *Fertiilsuse vähenemine*

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne\* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m<sup>2</sup> kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesülaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti spermide tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

### *Kartsinogenees, mutagenees*

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnenud mingisuguseid kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m<sup>2</sup> alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem\*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimiga seotud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

\* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

### Hüdroklorotiasiid

Prekliinilised hindamised, et toetada hüdroklorotiasiidi manustamist inimestele, hõlmasid *in vitro* genotoksilisuse uuringuid ning reproduktsioonitoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid närilistel. Hüdroklorotiasiidi kohta on saadud ulatuslikke andmeid, mida kajastatakse vastavates lõikudes.

Mõlemast soost hiirte ja rottidega läbi viidud uuringutes, kus loomadele manustati toiduga hüdroklorotiasiidi annustes vastavalt kuni 100 ja 4 mg/kg ööpäevas enne paaritumist ja tiinuse kestel, ei täheldatud kahjulikke toimeid fertiilsusele. Need hiirtele ja rottidele manustatud hüdroklorotiasiidi annused peegeldavad vastavalt 19- ja 1,5-kordset inimesele maksimaalselt soovitatavat annust mg/m<sup>2</sup> põhjal. (Arvutuste käigus on aluseks võetud suukaudne annus 25 mg ööpäevas ja patsient kehakaaluga 60 kg.)

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos  
Krospovidoon  
Povidoon  
Magneesiumstearaat  
Kolloidne veevaba räni

#### Kate

Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool  
Talk  
Punane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu kalenderblistrid  
2 aastat

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu blistrid  
2 aastat

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblistrid:  
18 kuud

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu kalenderblistrid  
Üksikpakend sisaldab 14, 28, 56, 98 tabletti

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu blistrid  
Üksikpakend sisaldab 30, 90 tabletti  
Üheannuseline pakend (perforeeritud üheannuseline blister), mis sisaldab 56x1 tabletti  
Üheannuselised mitmikpakendid (perforeeritud üheannuseline blister) sisaldab 98x1 tablett  
(2 pakendit, mis sisaldavad 49x1 tabletti)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblistrid:  
Üksikpakend sisaldab 14, 28, 56 tabletti  
Mitmikpakendid sisaldavad 98 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/001-012

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. november 2011  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina), 5 mg amlodipiini (besülaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Heleroosa, kumer, ovaalne, viltulõigatud äärte ja õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele poolele on pressitud „LIL” ning teisele „NVR”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Rasitrio on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni asendusravina täiskasvanud patsientidele, kellel samal ajal manustatud aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi tagavad piisava vererõhu languse annustes, nagu kombinatsioonpreparaadis sisalduvates annustes.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Rasitrio soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi eraldi tablettidena samal kellaajal kasutavad patsiendid võib üle viia fikseeritud kombinatsiooniga Rasitrio tabletile, mis sisaldab samu koostisaineid samades annustes.

Fikseeritud annustega kombinatsiooni on lubatud kasutada alles pärast seda, kui samal ajal manustatavate üksikkoostisainetega on annuse tiitrimise järel saavutatud stabiilne toime. Annus tuleb määrata individuaalselt ning kohandada seda patsiendi kliinilise ravivastuse alusel.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad patsiendid vanuses 65 aastat ja rohkem*

On tõendeid hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimete riski tõusuks 65-aastastel või vanematel patsientidel, keda on ravitud Rasitrio-ga. Seetõttu tuleb olla eriti tähelepanelik, kui Rasitrio-t manustatakse 65-aastastele või vanematele patsientidele.

Aliskireeni soovitatav algannus sellel patsientide rühmal on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

##### *Eakad patsiendid vanuses 75 aastat ja rohkem*

Andmed Rasitrio kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on piiratud (vt lõik 5.2). Rasitrio kasutamine 75-aastastel või vanematel patsientidel peab olema piiratud patsientidega, kellel vererõhu kontroll on saavutatud aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegsel

manustamisel ilma kaasnevate probleemideta, eriti hüpotensioonita. On vajalik ülim ettevaatus, sealhulgas sagedasem vererõhu jälgimine (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) vastavalt 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ja 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Rasitrio vastunäidustatud anuuriaga patsientidel ja raske neerukahjustusega patsientidel (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Rasitrio samaaegne kasutamine koos angiotensiin II retseptori blokaatorite (ARB) või angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Rasitrio on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleb olla Rasitrio manustamisega ettevaatlik. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide jaoks ei ole amlodipiini annustamisoovitusi kehtestatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Lapsed*

Rasitrio ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos väheses veega. Rasitrio-t tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Rasitrio-t ei tohi võtta koos greipfruudimahhaga (vt lõik 4.5).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes, teiste dihhüdropüridiini derivaatide või teiste sulfoonamiidi derivaatide suhtes.
- Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.6).
- Anuuria.
- Raske neerukahjustus (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Hüponatreemia, hüperkaltseemia, sümptomaatiline hüperurikeemia ja refraktaarne hüpokaleemia.
- Raske maksakahjustus.
- Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Aliskireeni samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).
- Raske hüpotensioon.
- Šokk (sh kardiogeenne šokk).
- Vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt raske aordistenoos).
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.



#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Üldine

Raske ja püsiva kõhulahtisuse tekkimisel tuleb ravi Rasitrio-ga katkestada (vt lõik 4.8).

Nagu kõikide antihüpertensiivsete ravimite puhul, võib ülemäärane vererõhu langus isheemilise kardioopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insuldi teket.

Sümptomaatilist hüpotensiooni esines tüsistumata hüpertensiooni foonil Rasitrio-ga ravi saanud patsientidel sagedamini kui nendel, keda raviti aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hüdroklorotiasiidi või amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kaksikkombinatsioonidega.

Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes võivad tekkida suurema tõenäosusega allergia ja bronhiaalastmaga patsientidel.

##### Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi ajal ei ole kindlaks tehtud.

##### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Riskirühma patsientidel on teatatud hüpotensiooni, sünkoobi, rabanduse, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni muutuste juhtumitest (sealhulgas akuutne neerupuudulikkus). Eriti kui on kombineeritud seda süsteemi mõjutavaid ravimeid (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad aliskireeni ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori (AKE inhibiitori) või angiotensiin II retseptori blokaatori (ARB) kasutamisega soovitatav. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, tuleb jälgida vererõhku, neerufunktsiooni ja elektrolüüte.

Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vt lõik 4.3).

##### Geriaatrilised patsiendid vanuses 65 eluaastat ja rohkem

Rasitrio manustamisel patsientidele vanuses 65 eluaastat või rohkem tuleb olla eriti ettevaatlik. Sümptomaatilist hüpotensiooni esines tüsistumata hüpertensiooni foonil Rasitrio-ga ravi saanud patsientidel sagedamini kui nendel, keda raviti aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hüdroklorotiasiidi või amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kaksikkombinatsioonidega. Patsiendid vanuses 65 eluaastat või rohkem on ravi järel Rasitrio-ga vastuvõtlikumad hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimetele (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

##### Geriaatrilised patsiendid vanuses 75 eluaastat ja rohkem

Efektiivsus- ja ohutusandmed Rasitrio kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on väga piiratud. On vajalik eriline ettevaatus, sealhulgas sagedasem vererõhu jälgimine (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

##### Südamepuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientidel tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini, kasutada ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

Rasitrio puhul puuduvad andmed kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse kohta südamepuudulikkusega patsientidel (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kellel südamepuudulikkust ravitakse furosemiidi või torasemiidiga, tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

### Sümptomaatilise hüpotensiooni risk

Rasitrio-ga ravi alustamise järgselt võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon järgmistel juhtudel:

- Väljendunud vedelikuvaeguse või naatriumivaegusega patsiendid (nt patsiendid, kes saavad suuri diureetikumi annuseid)
- Aliskireeni ja teiste RAASi mõjutavate ainete kooskasutamine.

Vedeliku- või naatriumivaegus tuleb korrigeerida enne Rasitrio manustamist või tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise all.

### Elektrolüütide tasakaaluhäired

Ravi Rasitrio-ga tohib alustada ainult pärast hüpokaleemia ja samaaegse hüpomagneseemia korrigeerimist. Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüpokaleemia esmase avaldumise või olemasoleva hüpokaleemia süvenemiseni. Tiasiiddiureetikume tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevate haigusseisunditega kaasneb suurenenud kaaliumikadu, näitaks soolakaotusega seotud nefropaatiad ja prerenaalne (kardiogeenne) neerufunktsiooni kahjustus. Kui hüpokaleemia tekib ravi ajal hüdroklorotiasiidiga, tuleb Rasitrio kasutamine katkestada kuni kaaliumitaseme stabiliseerumiseni.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib tekkida hüpokaleemia. Hüpokaleemia risk on suurem patsientidel, kellel esineb maksatsirroos, kiire diurees, kes ei saa suu kaudu piisavalt elektrolüüte ja kes saavad samaaegset ravi kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Vastupidi on turuletulekujärgselt aliskireeniga täheldatud kaaliumitaseme tõusu seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete või mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd). Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis AKE inhibiitorite või ARB-idega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 4.8).

Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüponatreemia ja hüpokloreemilise alkaloosi esmase avaldumise või olemasoleva hüponatreemia süvenemiseni. Täheldatud on hüponatreemiat, millega kaasnevad neuroloogilised sümptomid (iiveldus, süvenev desorientatsioon, apaatia). Ravi hüdroklorotiasiidiga tohib alustada ainult pärast eelneva hüponatreemia korrigeerimist. Juhul kui ravi ajal Rasitrio-ga tekib raske või äkiline hüponatreemia, tuleb ravi katkestada kuni hüponatreemia normaliseerumiseni.

Kõiki tiasiiddiureetikume saavaid patsiente tuleb perioodiliselt jälgida elektrolüütide (eriti kaaliumi, naatriumi ja magneesiumi) tasakaalu häirete suhtes.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kergest suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Rasitrio on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Rasitrio-ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidide kasutamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

Puuduvad tõendid selle kohta, et Rasitrio vähendaks või ennetaks diureetikumidest põhjustatud hüponatreemiat. Kloriidivaegus on tavaliselt kerge ega vaja enamasti ravi.

### Neerukahjustus ja neerusiirdamine

Tiasiiddiureetikumid võivad kroonilise neeruhaigusega patsientidel põhjustada asoteemiat. Kui Rasitrio-t kasutatakse neerukahjustusega patsientidel, on soovitatav seerumi elektrolüütide, sealhulgas kaaliumi-, kreatiniini- ja kusi-happe taseme perioodiline jälgimine. Puuduvad andmed hüpertensiooniga patsientide kohta, kellel on raske neerukahjustus (seerumi kreatiniinisaldus  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  või  $1,70 \text{ mg/dl}$  naistel ja  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  või  $2,00 \text{ mg/dl}$  meestel ja/või glomerulaarfiltratsiooni (GFR) kiirus  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), anamneesis dialüüs, nefrootiline

sündroom või renovaskulaarne hüpertensioon. Rasitrio on vastunäidustatud hüpertensiooni ja raske neerukahjustusega (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) või anuuriaga patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.3). Annust ei ole vaja muuta kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel.

Nagu teiste RAAS-i mõjutavate ravimite puhul, tuleb ka Rasitrio manustamisega olla ettevaatlik, kui samal ajal esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüpovoleemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Aliskireeni ja AKE inhibiitorite või ARB-ide samaaegne kasutamine on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmine koheselt lõpetada.

Puudub Rasitrio manustamiskogemus patsientidel, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine, mistõttu tuleb nendel patsientidel olla ravimi kasutamisega ettevaatlik.

#### Maksakahjustus

Rasitrio on vastunäidustatud hüpertensiooni ja raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Rasitrio manustamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; soovituslikke annuseid ei ole kindlaks määratud.

#### Aordi- ja mitraalstenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, peab amlodipiini kasutamisel aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientidel olema eriti ettevaatlik.

#### Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihappe sisalduse suurenemist seerumis. Rasitrio ravi ajal võib diabeediga patsientidel olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimite annuseid. Rasitrio kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga patsientidel (vt lõik 4.3).

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Rasitrio vastunäidustatud sümptomaatilise hüperurikeemia korral (vt lõik 4.3). Hüdroklorotiasiidi toimel võib suurened kusihappe sisaldus seerumis selle aeglustunud kliirensi tõttu, mille tagajärjel võib tekkida või süveneda hüperurikeemia, samuti võib see tundlikel patsientidel vallandada podagra.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Rasitrio on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Rasitrio-ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

#### Neeruarteri stenoos

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Rasitrio kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi mõjutavate ravimite puhul, on ka aliskireeniga ravitud neeruarteri stenoosiga patsientidel suurenenud risk neerupuudulikkuse, sh akuutse neerupuudulikkuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

### Anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem

Turuletulekujärgselt on aliskireenravi ajal teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo-, huulte, kõri- ja/või keeleturse).

Mitmel sellisel patsiendil oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate teiste ravimpreparaatide, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega (vt lõik 4.8).

Eriiline ettevaatlikkus on vajalik patsientide puhul, kellel on eelsoodumus ülitundlikkusele.

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Anafülaktilise reaktsiooni või angioödeemi tekkimisel tuleb Rasitrio kasutamine kohe lõpetada ning alustada asjakohast ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Patsiente tuleb informeerida vajadusest teatada arstile kõikidest allergilisele reaktsioonile viitavatest sümptomitest, eriti hingamis- või neelamisraskustest, näo-, jäsemete, silmade, huulte või keeletursest. Keele, häälepilu või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

### Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib Rasitrio ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

### Äge suletud nurga glaukoom

Hüdroklorotiasiidi (sulfoonamiid) on seostatud idiosünkraatilise reaktsiooniga, mille tagajärjel tekib äge mööduv müoopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomite hulka kuuluvad äge nägemisteravuse langus või silmavalu, mis tüüpiliselt tekivad tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Kui äge suletud nurga glaukoom jääb ravita, võib see viia püsiva nägemise kaotuseni. Esmase ravina tuleb hüdroklorotiasiidi kasutamine võimalikult kiiresti lõpetada. Kui silmasisest rõhku ei saada kontrolli alla, võib olla vaja kohest medikamentooset või kirurgilist ravi. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskiteguriteks võivad olla anamneesis esinev allergia sulfoonamiidide või penitsilliini suhtes.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teave Rasitrio koostoimete kohta

Hüpertensiooniga patsientidel läbi viidud farmakokineetilise populatsioonianalüüsi tulemusena kliiniliselt olulisi muutusi aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi püsikontsentratsiooni (AUC) ega  $C_{max}$ -i osas vastavate kaksikravidega võrreldes ei täheldatud.

*Kaaliumitaset mõjutavad ravimid:* Hüdroklorotiasiidi kaaliumisisaldust vähendavat toimet nõrgendab aliskireeni kaaliumisäästev toime. Samas tugevdavad hüdroklorotiasiidi seerumi kaaliumisisaldust vähendavat toimet teised ravimid, mis on seotud kaaliumi kaotuse ja hüpokaleemiaga (nt teised kaliureetilised diureetikumid, kortikosteroidid, lahtistid, adrenokortikotroopne hormoon (AKTH), amfoteritsiin, karbenoksoloon, penitsilliin G, salitsüülhappe derivaadid). Vastupidiselt võib

samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega, MSPVAdega või teiste ainetega, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) viia kaaliumisisalduse suurenemiseni seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainetega samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ning ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

*Ravimid, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused:* Regulaarset seerumi kaaliumisisalduse jälgimist soovitatakse juhul, kui Rasitrio-t manustatakse koos ravimitega, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused (nt südameglükosiidid, antiarütmikumid).

*Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid), atsetüülsalitsüülhape ja mitteselektiivsed MSPVA'd:* Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega võivad MSPVA'd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. MSPVA'd võivad samuti nõrgendada hüdroklorotiasiidi diureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi ning MSPVA'de samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab Rasitrio kombineerimisel MSPVA'dega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

#### Teave aliskireeni koostoimete kohta

*Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).*

- *Kahekordne RAAS blokaad*

Aliskireeni kombinatsioon koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid*

Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toimel suureneb 75 mg aliskireeni C<sub>max</sub> ligikaudu 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Tõus võib olla suurem aliskireeni suuremate annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toimel suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C<sub>max</sub> vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Ei ole soovitatav (vt lõik 4.2)*

- *Greipfruudimahla*

Greipfruudimahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja C<sub>max</sub> väärtuste languseni. Greipfruudimahla tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga põhjustas aliskireeni AUC 61% vähenemise ja tarvitamine koos 300 mg põhjustas aliskireeni AUC 38% vähenemise. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest greipfruudimahla poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu greipfruudimahla koos Rasitrio-ga tarvitada.

*Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus*

- *P-gp koostoimed*

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni imendumisel soolde ja eritumisel sapiga. P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust ligikaudu 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada aliskireeni biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka substraatide valikut koe omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada kontsentratsiooni suhet koest plasmasse. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimise astmest.

- *Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid*

Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toimetel peagi jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiridesse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli koosmanustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktis ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel koos ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

- *Kaaliumitaset mõjutavad ravimid*

Samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete, MSPVA'dega või teiste ainete, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) võib suurendada kaaliumisisalduse seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainete samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik. Aliskireeni ja ARB-ide või ACE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ning ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Furosemiid ja torasemiid*

Aliskireeni ja furosemiidi suukaudne koosmanustamine ei mõjutanud aliskireeni farmakokineetikat, kuid vähendas furosemiidi ekspositsiooni 20...30% võrra (aliskireeni mõju intramuskulaarselt või intravenoosselt manustatavale furosemiidile ei ole uuritud). Võrreldes ainult furosemiidi manustamisega vähenes furosemiidi mitmekordse annuse (60 mg/ööpäevas) ja aliskireeni (300 mg/ööpäevas) koosmanustamise järgselt südamepuudulikkusega patsientidele naatriumi eritumine uriiniga ja uriini hulk esimese 4 tunni jooksul vastavalt 31% ja 24% võrra. Samaaegselt furosemiidi ja 300 mg aliskireeniga ravitud patsientide keskmine kehakaal (84,6 kg) oli kõrgem kui ainult furosemiidiga ravitud patsientide kehakaal (83,4 kg). Väiksemaid muutusi furosemiidi farmakokineetikas ja efektiivsuses täheldati aliskireeni annusega 150 mg/ööpäevas.

Olemasolevad kliinilised andmed ei näita, et aliskireeniga koosmanustamisel suureneksid torasemiidi annused. Torasemiidi eritumist neerude kaudu vähendab orgaaniliste anioonide transporter (OAT). Aliskireen eritub neerude kaudu vähesel määral, suukaudsel manustamisel eritub ainult 0,6% aliskireeni annusest uriiniga (vt lõik 5.2). Siiski on näidatud, et aliskireen on orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidi 1A2 (OATP1A2) substraat (vt koostoimed orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitoritega), seega võib aliskireen potentsiaalselt vähendada torasemiidi ekspositsiooni plasmas mõjutades imendumisprotsessi.

Seetõttu on patsientidel, kes saavad nii suukaudset furosemiidi või torasemiidi kui aliskireeni, ravi alustamisel furosemiidi või torasemiidi ja aliskireeniga ja annuse kohandamisel soovitatav furosemiidi või torasemiidi toimet jälgida, et vältida muutusi ekstratsellulaarse vedeliku mahus ja võimalikku vedeliku ülekoormust (vt lõik 4.4).

- *Varfariin*

Aliskireeni toimet varfariini farmakokineetikale ei ole kindlaks määratud.

- *Koostoime toiduga*

Väikese ja suure rasvasisaldusega toidud on oluliselt vähendanud aliskireeni imendumist (vt lõik 4.2).

*Koostoimed puuduvad*

- Ravimid, mida on uuritud aliskireeni kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, pioglitason, allopurinool, isosorbiid-5-mononitrat ja hüdroklorotiasiid. Koostoimeid ei ole kindlaks tehtud.

- Aliskireeni manustamisel koos metformiini ( $\downarrow$ 28%), amlodipiini ( $\uparrow$ 29%) või tsimetidiiniga ( $\uparrow$ 19%) muutus aliskireeni  $C_{\max}$  või AUC 20...30%. Manustamisel koos atorvastatiiniga suurenesid aliskireeni püsikontsentratsiooni AUC ja  $C_{\max}$  50%. Aliskireeni samaaegsel manustamisel puudus oluline toime atorvastatiini, metformiini või amlodipiini farmakokineetikale. Selle tulemusena ei ole vaja muuta aliskireeni või teiste samaaegselt manustatavate ravimite annust.

- Aliskireen võib veidi vähendada digoksiini ja verapamiili biosaadavust.

- *CYP450-ga seotud koostoimed*

Aliskireen ei inhibeeri CYP450 isoensüüme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireen ei indutseeri CYP3A4. Seetõttu aliskireen ei tohiks mõjutada ravimite süsteemset ekspositsiooni, mis inhibeerivad või indutseerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende kaudu. Aliskireen metaboliseerub minimaalselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Seega koostoimeid CYP450 isoensüümide inhibitsioonist või induktsioonist ei ole oodata. Siiski CYP3A4 inhibiitorid mõjutavad sageli ka P-gp. CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, mis samuti inhibeerivad P-gp, võib oodata suurenenud aliskireeni ekspositsiooni (vt. teisi P-glükoproteiiniga seotud koostoimed lõigus 4.5).

- *P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid*

Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenolooli, digoksiini, amlodipiini ega tsimetidiiniga. Manustamisel koos atorvastatiiniga (80 mg) suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsiooni AUC ja  $C_{\max}$  50%. Katseloomadel on kindlaks tehtud, et aliskireeni biosaadavusel on määrava tähtsusega P-gp. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seetõttu vähendada aliskireeni biosaadavust.

- *Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid*

Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraatide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt koostoimeid greipfruudi mahlagaga).

Teave amlodipiini koostoimete kohta

Teiste ravimite toime amlodipiinile

*Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus*

- *CYP3A4 inhibiitorid*

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini ekspositsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

- *CYP3A4 indutseerijad*

Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate toimest amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) samaaegsel manustamisel võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Seetõttu tuleb amlodipiini koos CYP3A4 indutseerijatega manustada ettevaatusega.

- *Greipfruudimahla*

Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlagaga ei ole soovitatav, kuna biosaadavus võib mõnedel patsientidel tõusta, mille tulemusena tugevneb vererõhku langetav toime.

- *Dantroleen (infusioon)*

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiaid ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).

*Amlodipiini toime teistele ravimitele*

- Amlodipiini vererõhku alandavad toimed summeeruvad teiste antihüpertensiivsete ravimite vererõhku alandavate toimetega.
- Mitme 10 mg amlodipiini annuse ja 80 mg simvastatiini samaaegne manustamine viis simvastatiini ekspositsiooni 77% suurenemiseni võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg päevas.

*Koostoimed puuduvad*

- Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini, varfariini ega tsüklosporiini farmakokineetikat.

Täiendav informatsioon hüdroklorotiasiidi koostoimete kohta

Samaaegsel manustamisel võib järgmistel ravimitel olla koostoimeid tiasiiddiureetikumidega:

*Ei ole soovitatav*

- *Liitium*

Tiasiidide toimel väheneb liitiumi renaalne kliirens, seetõttu võib hüdroklorotiasiidi manustamisel suureneada liitiumimürgistuse oht. Liitiumi ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vajalik, soovitatakse samaaegse manustamise ajal hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust.

*Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus*

- *Alkohol, barbituraadid ja narkootilised ained*

Tiasiiddiureetikumide manustamisel koos ainetega, millel on samuti vererõhku langetav toime (nt sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivsuse vähendamine või otsene vasodilatatsioon), võib ortostaatiline hüpotensioon süveneda.

- *Amantadiin*

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete risk.

- *Diabeedivastased ravimid (nt insuliin ja suukaudsed diabeediravimid)*

Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada diabeediravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4). Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.

- *Antikolinergilised ravimid teised seedetrakti motoorikat mõjutavad ravimid*

Antikolinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suureneada seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Vastupidi on oodata, et prokineetilised ained nagu tsisapriid võivad vähendada tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavust.

- *Podagra raviks kasutatavad preparaadid*

Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.



- *Ravimid, mis võivad esile kutsuda torsades de pointes'i tekke*  
Hüpokaleemia tekkeriski tõttu peab hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult kasutama koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda *torsades de pointes'*i tekke, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ja mõned antipsühhootikumid.
  
- *Seerumi naatriumisaldust mõjutavad ravimid*  
Selliste ravimite, nagu antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid jms toimel võib tugevneda diureetikumide hüponatreemiline toime. Ettevaatlik peab olema nende ravimite pikaajalisel manustamisel.
  
- *Beetablokaatorid ja diasoksiid*  
Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beeta-blokaatoritega võib suurened hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suurened diasoksiini hüperglükeemiline toime.
  
- *Ioonvahetusvaigud*  
Kolestüramiin või kolestipool vähendavad tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi imendumist. See võib viia tiasiiddiureetikumide subterapeutilise toimeni. Selle koostoime võimaluse aitab miinumumini viia hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamisaegade muutmine nii, et hüdroklorotiasiidi manustatakse vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaikude manustamist.
  
- *D-vitamiin ja kaltsiumisoolad*  
Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentseerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiidi-tüüpi diureetikumide samaaegne kasutamine võib patsientidel, kellel on soodumus hüperkaltseemia tekkeks (nt hüperparatüroidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad haigused), viia hüperkaltseemia tekkeni, suurendades kaltsiumi tagasiimendumist neerutorukestes.
  
- *Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid*  
Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada lihasrelaksantide, näiteks kuraare derivaatide toimet.
  
- *Tsütotoksilised ravimid*  
Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müoelosupressiivset toimet.
  
- *Digoksiin või teised digitaalse glükosiidid*  
Tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustavad digitaalisest tingitud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4).
  
- *Metüüldopa*  
Hüdroklorotiasiidi ja metüüldopa samaaegsel kasutamisel on üksikjuhtudel kirjeldatud hemolüütilise aneemia teket.
  
- *Joodi sisaldavad kontrastained*  
Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suurtes annustes joodipreparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.
  
- *Pressoorset amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin)*  
Hüdroklorotiasiid võib vähendada pressoorsete amiinide, näiteks noradrenaliini toimet. Selle toime kliiniline tähtsus on teadmata ning ei ole piisav, et välistada nende kasutamist.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasitrio-t määravad arstid peavad viljakas eas naisi nõustama võimalike riskide suhtes raseduse ajal. Enne planeeritavat rasedust tuleb üle minna sobivale alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, sest naised, kes plaanivad rasestuda, ei tohi Rasitrio-t kasutada.

### Rasedus

Aliskireeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Rottidel ja küülikutel ei olnud aliskireen teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärarendite ja vastsündinu surmaga. Nagu ka teisi otseselt reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavaid ravimeid, ei tohi ka aliskireeni kasutada raseduse esimese trimestri ajal, või rasedust planeerivatel naistel ning ravim on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3).

Amlodipiini ohutus rasedusele ei ole tõestatud. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud rottidega ei ole näidanud mingit toksilisust, välja arvatud sünnituse hilinemine ja sünnitustegevuse pikenedamine annuste korral, mis on 50 korda suuremad kui maksimaalsed soovitatavad annused inimesel (vt lõik 5.3). Raseduse ajal kasutamist soovitatakse ainult siis, kui puudub ohutum alternatiiv ja kui haigus ise kujutab endast suuremat riski emale ja lootele.

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toimemehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplotsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada raseduseaegsete tursete, raseduseaegse hüpertensiooni või preeklampsia korral, kuna esineb plasmamahu vähenemise ja platsenta hüpoperfusiooni risk ilma kasuliku mõjuta haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi rasedatel naistel kasutada kõrge vererõhu raviks välja arvatud erandjuhtumitel, kui muud ravi ei saa kasutada.

Rasitrio-t ei tohi kasutada raseduse esimese trimestril. Rasitrio on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal (vt lõik 4.3).

Raseduse avastamisel tuleb ravi Rasitrio-ga lõpetada võimalikult kiiresti.

### Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen ja/või amlodipiin erituvad rinnapiima. Aliskireen eritus lakteerivate rottide piima.

Hüdroklorotiasiid eritub vähesel määral inimese rinnapiima. Suures annuses põhjustavad tiasiiddiureetikumid intensiivset diureesi, mis võib vähendada rinnapiima produktsiooni.

Rasitrio kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Rasitrio-t kasutatakse imetamise ajal, tuleks annused hoida nii madalad kui võimalik.

### Fertiilsus

Kliinilised andmed Rasitrio kasutamise mõju kohta fertiilsusele puuduvad.

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on

ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3). Rottide fertiilsust ei mõjutanud aliskireeni manustamine annustes 250 mg/kg ööpäevas ega hüdroklorotiasiidi manustamine annustes 4 mg/kg ööpäevas (vt lõik 5.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ent autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb meeles pidada, et Rasitrio võtmise ajal võib mõnikord esineda pearinglust või uimasust.

Amlodipiinil on kerge või mõõdukas toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui amlodipiini kasutataval patsientidel esineb pearinglust, unisus, peavalu, väsimust või iiveldust, võib reaktsioonivõime olla häiritud.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

##### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Rasitrio alltoodud ohutusprofiil põhineb Rasitrio-ga kliinilistel uuringutel ja üksikute komponentide (aliskireen, amlodipiin ja hüdroklorotiasiid) teadaoleval ohutusprofiilil. Üle 75-aastaste ja vanemate patsientide puhul on Rasitrio ohutuse kohta saadud andmete hulk piiratud.

Kõige sagedasemad Rasitrio puhul märgatud kõrvaltoimed on hüpotensioon ja pearinglus. Rasitrio koostisosade (aliskireen, amlodipiin ja hüdroklorotiasiid) varem teatatud ja vastavate koostisosade peatükkides loetletud kõrvaltoimed võivad esineda ka Rasitrio puhul.

Kõrvaltoimete tabel:

Aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed on iga pealkirja all reastatud esinemissageduse järjekorras (kõige sagedasem esimesena), kasutades järgnevat põhimõtet: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

##### Teave Rasitrio kohta

<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage	Pearinglus
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	Hüpotensioon
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Sage	Perifeersed tursed

Perifeerne turse on teadaolev, annusest sõltuv amlodipiini kõrvaltoime ja seda on turustamisjärgse kogemuse kohaselt täheldatud ka aliskireeni kasutamisel. Perifeersete tursete esinemissagedus oli lühiajalises kahekordse aktiivkontrolliga uuringus Rasitrio puhul 7,1%, aliskireeni/amlodipiini kaksikkombinatsiooni puhul 8,0%, amlodipiini/hüdroklorotiasiidi puhul 4,1% ja aliskireeni/hüdroklorotiasiidi puhul 2,0%.

Hüpotensiooniga potentsiaalselt seotud mis tahes kõrvaltoimete esinemissagedus oli lühiajalises aktiivkontrolliga uuringus Rasitrio puhul 4,9% ja kaksikkombinatsioonide puhul 3,7%. Patsientidel vanuses 65 ja enam eluaastat oli esinemissagedus Rasitrio puhul 10,2% ja kaksikkombinatsioonidega 5,4%.

### Täiendav teave üksikute koostisainete kohta

Teised kõrvaltoimed, mida on varem täheldatud üksikute koostisainete puhul võivad tekkida ka Rasitrio kasutamisel, kuigi neid kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

### *Aliskireen*

Turuletulekujärgsel perioodil esinenud tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad anafülaktiline reaktsioon ja angioödeem, mis võivad esineda harva (vähem kui 1 juhtum 1000 patsiendi kohta). Kõige sagedasem kõrvaltoime on kõhulahtisus.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul:

Aliskireeni teadaolevad kõrvaltoimed on toodud järgnevas tabelis, kasutades sama klassifikatsiooni nagu fikseeritud kombinatsiooni puhul eelnevalt kirjeldatud.

<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Harv	Anafülaktilised reaktsioonid, ülitundlikkusreaktsioonid
<b>Südame häired</b>	
Sage	Peapööritus
Aeg-ajalt	Südamepekslemine, perifeerne turse
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt	Hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Aeg-ajalt	Kõha
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	Kõhulahtisus
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Teadmata	Maksahäired*, ikterus, hepatiit, maksapuudulikkus**
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), suulimaskesta reaktsioonid, lööve, kihelus, nõgestõbi
Harv	Angioödeem, erüteem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	Artralgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus, neerufunktsiooni häired
<b>Uuringud</b>	
Sage:	Hüperkaleemia
Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
Harv	Hemoglobiini taseme langus, hematokriti taseme langus, kreatiniini sisalduse suurenemine veres

\*Maksahäirete üksikud juhud kliiniliste sümptomite ja laboratoorse tõendusega rohkem väljendunud maksatalitluse düsfunktsiooni kohta.

\*\*Sealhulgas teatatud turuletulekujärgselt üks ägeda maksapuudulikkuse juhtum, mille puhul ei saa välistada põhjuslikku seost aliskireeniga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus:

Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem on esinenud ravi ajal aliskireeniga.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näitajatega.

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemi juhtudest või angioödeemile viitavatest sümptomitest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada

võivate ravimite, sealhulgas RAAS-i blokaatorid (AKE inhibiitorid või ARB-id) kasutamise järgselt.

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega.

Ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaktilistest reaktsioonidest, on teatatud ka turustamisjärgselt (vt lõik 4.4).

Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised ülitundlikkusreaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turustamisjärgselt on teatatud artralgia esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

*Uuringud:* Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis aliskireeni manustamisel harva standardsete laboratoorsete näitajate kliiniliselt olulisi muutusi. Hüpertensiivsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes ei olnud aliskireenil kliiniliselt olulist mõju üldkolesterooli, kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL) kolesterooli, tühja kõhu tingimustes määratud triglütseriidide, tühja kõhu tingimustes määratud glükoosi- või kusihappesisaldusele.

*Hemoglobiin ja hematokrit:* Täheledata hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheledatakse ka teiste RAAS süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu AKE inhibiitorid ja ARB'id.

*Seerumi kaaliumisisaldus:* Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib tõusta teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVAde samaaegsel kasutamisel. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

*Lapsed:* 39-l hüpertensiooniga 6-17 aasta vanusel lapsel läbiviidud aliskireeni farmakokineetika uuringust on saadud vähesel määral ohutuslaseid andmeid, mille alusel kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on lastel sarnane nagu hüpertensiooniga täiskasvanutel. Nagu ka teiste RAAS blokaatorite puhul, on aliskireeniga ravitud lastel tavaliseks kõrvaltoimeks peavalu.

### *Amlodipiin*

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Väga harv	leukopeenia, trombotsütopeenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Väga harv	allergilised reaktsioonid
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga harv	hüperglükeemia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Aeg-ajalt	unetus, meeleolu kõikumised (sh ärevus), depressioon
Harv	segasusseisund

<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage	unisuus, peavalu (eriti ravi alguses)
Aeg-ajalt	treemor, düsgeusia, minestamine, hüpoesteesia, paresteesia
Väga harv	hüpertoonია, perifeerne neuropaatia
<b>Silma kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	nägemishäired (sh diploopia)
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	tinnitus
<b>Südame häired</b>	
Sage	südamepekslemine
Väga harv	müokardiinfarkt, arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade fibrillatsioon)
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	nahaõhetus
Aeg-ajalt	hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Aeg-ajalt	düspnoe, riniit
Väga harv	kõha
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	valu ülakõhus, iiveldus
Aeg-ajalt	oksendamine, düspepsia, muutused soole tühendamises (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus), suukuivus
Väga harv	pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Väga harv	hepatiit, ikterus, maksaensüümide tõus (enamasti koos kolestaasiga)
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	alopeetsia, purpur, naha värvuse muutumine, hüperhidroos, sügelus, lööve, eksanteem
Väga harv	angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgustundlikkus
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	pahklupiirkonna turse
Aeg-ajalt	liigesevalu, lihasvalu, lihaskrambid, seljavalu
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt	urineerimishäired, öine urineerimine, sagenenud urineerimine
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Aeg-ajalt	impotentsus, günekomastia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Sage	turse, kurnatus
Aeg-ajalt	rindkerevalu, asteenia, valu, halb enesetunne
<b>Uuringud</b>	
Aeg-ajalt	kehakaalu suurenemine, kehakaalu vähenemine

On teatatud haruldastest ekstrapüramidaalse sündroomi juhudest.

### Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi on palju aastaid laialdaselt välja kirjutatud, sageli suuremates annustes kui need, mida sisaldab Rasitrio. Järgnevad kõrvaltoimed on kirjeldatud patsientidel, keda on ravitud ainult tiasiiddiureetikumidega, sealhulgas hüdroklorotiasiidiga:

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Harv	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga
Väga harv	Agranulotsütoos, lüüdi depressioon, hemolüütiline aneemia, leukopeenia
Teadmata	Aplastiline aneemia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Väga harv	Ülitundlikkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage	Hüpokaleemia
Sage	Hüperurikeemia, hüpomagneseemia, hüponatreemia
Harv	Hüperkaltseemia, hüperglükeemia, diabeetilise metaboolse seisundi halvenemine
Väga harv	Hüpokloreemiline alkaloos
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Harv	Depressioon, unehäired
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Harv	Pearinglus, peavalu, paresteesia
<b>Silma kahjustused</b>	
Harv	Nägemishäired
Teadmata	Äge suletud nurga glaukoom
<b>Südame häired</b>	
Harv	Südame rütmihäired
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	Ortostaatiline hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Väga harv	Respiratoorne distress (sh pneumoniit ja kopsuturse)
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	Söögiisu vähenemine, kerge iiveldus ja oksendamine
Harv	Ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, kõhulahtisus
Väga harv	Pankreatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Harv	Intrahepaatiline kolestaas, ikterus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Sage	Urtikaaria ja teised lööbevormid
Harv	Valgustundlikkusreaktsioon
Väga harv	Naha erütematoosluupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosluupuse reaktiveerumine, nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalnekroolüs
Teadmata	Multiformne erüteem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Teadmata	Lihasspasm
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Teadmata	Neerufunktsiooni häire, äge neerupuudulikkus
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Sage	Impotentsus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Teadmata	Asteenia, pürektsia
<b>Uuringud</b>	
Väga sage	Kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
Harv	Glükosuuria

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Rasitrio üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud antihüpertensiivse toimega.

Aliskireeni üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega.

Olemasolevad andmed on näidanud, et suur üleannustamine amlodipiini puhul võib põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektorset tahhükardiat. On registreeritud märkimisväärset ja tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni ja kaasa arvatud surmaga lõppeva šokini.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud liigest diureesist tingitud elektrolüütide sisalduse vähenemise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja dehüdratsiooniga. Üleannustamise kõige sagedasemad nähud ja sümptomid on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia tagajärjel võivad tekkida lihasspasmid ja/või südame rütmihäired, mis on seotud südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega.

### Ravi

Kui Rasitrio võtmisel esineb sümptomaatiline hüpotensioon, tuleb alustada toetavat ravi.

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon nõuab aktiivset kardiovaskulaarset toetust, sh südame ja hingamisfunktsiooni sagedast kontrollimist, jäsemete kõrgemale asetamist ja tsirkuleeriva vedeliku koguse ja diureesi jälgimist.

Veresoonkonna toonuse ja vererõhu taastamiseks võib abi olla vasokonstriktoritest, eeldusel, et nende kasutamiseks puuduvad vastunäidustused. Kaltsiumikanalit blokeeriva toime leevendamiseks võib kasu olla kaltsiumglükonaadi veenisisesest manustamisest.

Mõningatel juhtudel võib kasu olla maoloputusest. Tervete vabatahtlikega on selgunud, et söe manustamine kuni 2 tundi pärast 10 mg amlodipiini sissevõtmist vähendab amlodipiini imendumise ulatust.

Kuna amlodipiin on plasmavalkudega ülimalt hästi seonduv, siis dialüüsist tõenäoliselt abi ei ole.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal (<2% suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniini-angiotensiinisüsteemi toimivad ained; reniini inhibiitorid; ATC-kood: C09XA54

Rasitrio kombineerib kolme antihüpertensiivset ühendit, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide vererõhu kontrolli all hoidmiseks: aliskireen kuulub otsese toimega reniini inhibiitorite klassi, amlodipiin kaltsiumikanali blokaatorite klassi ja hüdroklorotiasiid tiasiiddiureetikumide klassi. Kombineeritud kasutamisel annab reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi, kaltsiumikanali kaudu vahendatud vasodilatatsiooni ja naatriumkloriidi ekskretsiooni pärssimine tulemuseks suurema vererõhu languse kui vastavad kaksikkombinatsioonid.



### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Hüpertensioonivõetel patsientidel andis Rasitrio manustamine üks kord ööpäevas annusest sõltuva kliiniliselt olulise vähenemise nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu osas, kusjuures toime püsis kogu 24-tunnise annustamisintervalli jooksul. Rasitrio puhul täheldati ulatuslikumat vererõhu langust kui mis tahes kaksikkombinatsiooni puhul, kusjuures vererõhku mõõdeti 24-tunnise ambulatoorse vererõhumonitooringu kestel iga tund, sh varastel hommikutundidel.

Rasitrio-ga viidi läbi topeltpime randomiseeritud ja aktiivkontrolliga uuring. Uuringust võttis osa 1181 patsienti, kellest 773 olid uuringu alguses mõõduka hüpertensiooniga (msSBP 160...180 mmHg) ja 408 raske hüpertensiooniga (msSBP >180 mmHg). Suur hulk patsiente olid ülekaalulised (49%), enam kui 14%-l kõigist patsientidest oli suhkurtõbi. Topeltpimeda ravi esimese nelja nädala jooksul tarvitasid patsiendid kas aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi (HCTZ) kolmikkombinatsiooni annuses 150/5/12,5 mg (N = 308) või aliskireeni/HCTZ (150/12,5 mg, N = 295), aliskireeni/amlodipiini (150/5 mg, N = 282) ja amlodipiini/HCTZ (5/12,5 mg, N = 295) kaksikkombinatsioone. Nelja nädala möödudes suurendati patsientide raviannuseid täiendavaks neljaks topeltpimeda ravi nädalaks: aliskireen/amlodipiin/HCTZ 200/10/25 mg, aliskireen/HCTZ 300/25 mg, aliskireen/amlodipiin 300/10 mg ja amlodipiin/HCTZ 10/25 mg.

Selles uuringus põhjustas Rasitrio annuses 300/10/25 mg uuringu algusega võrreldes mõõduka kuni raske hüpertensiooniga patsientidel statistiliselt olulise vererõhu languse (süstoolne/diastoolne vererõhk) – 37,9/20,6 mmHg võrrelduna 31,4/18,0 mmHg aliskireeni/amlodipiini (300/10 mg) kombinatsiooni puhul, 28,0/14,3 mmHg aliskireeni/hüdroklorotiasiidi (300/25 mg) kombinatsiooni puhul ja 30,8/17,0 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiidi (10/25 mg) kombinatsiooni puhul. Raske hüpertensiooniga (SBP  $\geq$ 180 mmHg) patsientidel oli vererõhu langus uuringu algusega võrreldes Rasitrio-l 49,5/22,5 mmHg ning kaksikkombinatsioonidest aliskireenil/amlodipiinil (300/10 mg) 38,1/17,6 mmHg, aliskireenil/hüdroklorotiasiidil (300/25 mg) 33,2/14,3 mmHg ja amlodipiinil/hüdroklorotiasiidil (10/25 mg) 39,9/17,8 mmHg. 558 patsiendiga alarühmas, milles 65-aastased ja vanemad patsiendid olid vähe esindatud ja 75-aastased ja vanemad patsiendid olid väga vähe esindatud, põhjustas aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi (300/10/25 mg) kombinatsioon süstoolse/diastoolse vererõhu languse – 39,7/21,1 mmHg võrrelduna 31,3/18,74 mmHg aliskireeni/amlodipiini (300/10 mg) kombinatsiooni puhul, 25,5/12,5 mmHg aliskireeni/hüdroklorotiasiidi (300/25 mg) kombinatsiooni puhul ja 29,2/16,4 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni (10/25 mg) puhul (alarühm hõlmas patsiente, kellel ei esinenud ebatüüpilisi näite, defineeritud kui süstoolse vererõhu näidu (SBP) erinevus  $\geq$ 10 mmHg uuringu algusest või lõpust). Rasitrio toime oli täheldatav juba ühe nädala möödumisel ravi algusest. Mõõduka kuni raske hüpertensiooniga patsientidel oli vererõhku langetav toime sõltumatu vanusest, soost, rassist, kehamassiindeksist ja ülekaalulisusega seotud häiretest (metaboolne sündroom ja diabeet).

Rasitrio kasutamist seostati plasma reniini aktiivsuse (PRA) vähenemisega (–34%) võrreldes algtasemega, samas kui amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni puhul see näitaja suurenes (PRA +170%). PRA-le erineva mõju kliiniline tähtsus on praegu teadmata.

Avatud ohutusuurings kestusega 28...54 nädalat mõõdeti efektiivsust teisese tulemusnäitajana ning 28...54 nädalat kestnud ravi tulemusena langetas Rasitrio (annuses 300/10/25 mg) keskmisi vererõhuväärtusi (süstoolse/diastoolse) 37,3/21,8 mmHg võrra. Rasitrio efektiivsus püsis ühe aasta jooksul ja ravitoime nõrgenemise kohta mingeid tõendeid ei leitud.

Eakatel patsientidel läbi viidud randomiseeritud topeltpimedes ja aktiivkontrolliga 36-nädalases uuringus, kus varasema aliskireeni/HCTZ 300/25 mg raviga ei olnud saavutatud piisavat vererõhu langust (SBP  $\geq$ 140 mmHg), täheldati Rasitrio 300/10/25 mg annusega 36 ravinädala järel kliiniliselt olulist vererõhu langust (mSSBP/msDBP 15,0/8,6 mmHg 22. nädalal, langus 36. nädalaks 30,8/14,1 mmHg).

Läbi viidud kliinilistes uuringutes on Rasitrio-t manustatud rohkem kui 1155 patsiendile, sh 182 patsiendile veel ühe või enama aasta jooksul. Ravi ajal Rasitrio annustega kuni 300 mg/10 mg/25 mg oli üldine kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane vastavate kaksikkombinatsioonide manustamisel täheldatuga, v.a sümptomaatiline hüpotensioon. Hüpotensiooniga potentsiaalselt seotud mis tahes kõrvaltoimete esinemissagedus oli lühiajalises kontrollitud uuringus Rasitrio puhul 4,9% ja kaksikkombinatsioonide puhul kuni 3,7%. Patsientidel vanuses 65 ja enam eluaastat oli esinemissageduseks Rasitrio puhul 10,2% ja kaksikkombinatsioonidega 5,4%.

Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud soost, vanusest (välja arvatud sümptomaatiline hüpotensioon), kehamassiindeksist, rassist ega etnilisest kuuluvusest. Kõrvalnähud on tavaliselt olnud kerge ja mööduva iseloomuga. Üle 75-aastaste või oluliste kaasuvate kardiovaskulaarsete haigustega patsientide kohta käivad ohutusandmed on äärmiselt piiratud. Kliiniliste kõrvaltoimete tõttu tuli ravi katkestada 3,6%-l Rasitrio-t saanud patsientidest, vastav näitaja oli aliskireeni/amlodipiini rühmas 2,4%, aliskireeni/hüdroklorotiasiidi rühmas 0,7% ja amlodipiini/hüdroklorotiasiidi rühmas 2,7%.

### Aliskireen

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi (RAAS) aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ning vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS-i inhibeerivad ained [angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorite blokaatorid (ARB)] põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorset suurenemist, väheneb hüpertensioonilistel patsientidel aliskireenravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Sarnast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiooniliste ravimitega. Praegusel ajal pole teada PRA'le erineva mõju kliiniline tähtsus.

### *Hüpertensioon*

Hüpertensioonilistel patsientidel viis aliskireeni 150 mg ja 300 mg annuste üks kord ööpäevas manustamine nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (kasuliku toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli diastoolse vererõhu maksimaalse ja minimaalse languse keskmine suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Antihüpertensiooniline toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest. Aliskireeni kasutamist on uuritud 1864-l 65-aastaselt ja vanemal patsiendil ning 426-l 75-aastaselt ja vanemal patsiendil.

Aliskireeni monoterapia uuringutes on täheldatud teiste antihüpertensiooniliste ravimite rühmadega (sh teatud AKE inhibiitorid ja ARB) võrreldavat vererõhku langetavat toimet. Diureetikumiga (hüdroklorotasiid, HCTZ) võrreldes langetas aliskireeni 300 mg annus süstoolset/diastoolset vererõhku 17,0/12,3 mmHg võrra, võrreldes langusega 14,4/10,5 mmHg võrra HCTZ 25 mg toimel 12 ravinädala möödudes.

Kombinatsioonravi uuringud on olemas aliskireeni lisamisel hüdroklorotasiidile (diureetikum), amlodipiinile (kaltsiumikanali blokaator) ja atenoolilile (beetablokaator). Need kombinatsioonid olid hästi talutavad. Hüdroklorotasiidile lisamisel kutsus aliskireen esile aditiivse vererõhku langetava toime.

Aliskireenil põhinenud ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilipõhise raviga 9 kuud kestnud samaväärsusuuringus 901-l essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil ( $\geq 65$  aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotasiidi (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas

vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas raviõlas oli talutavus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel geriaatrilisel patsiendil vanuses 65 eluaastat ja rohkem ning geriaatrilisel patsiendil vanuses 75 eluaastat ja rohkem (30%), alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurused aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kasutamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist või toimet pulsisagedusele. Ülemäärast vererõhu langust täheldati aeg-ajalt (0,1%) tüsistumata hüpertensiooniga patsientidel, kes said aliskireeni monoterapiana. Hüpotensioon tekkis aeg-ajalt (<1%) ka kombinatsioonravi puhul teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järkjärgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

Lisaks ei täheldatud 36-nädalases uuringus, kus osales 820 isheemilise vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsienti, vasaku vatsakese remodelleerumise muutusi, mida hinnati vasaku vatsakese lõppüstoolse mahu järgi aliskireeni kasutamisel võrreldes platseboga lisaks foonravile.

Kardiovaskulaarse suremuse, südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise, korduva südamelihase infarkti, insuldi ja elustatud äkksurma kombineeritud esinemissagedused olid sarnased aliskireeni grupis ja platsebogrupis. Kuid aliskireeni saavatel patsientidel oli platsebogrupiga võrreldes oluliselt suurem hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renaalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) koos või ilma kardiovaskulaarhaigusega. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireen 300 mg platseboga lisamisel standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määraks 1,11 platsebo kasuks (95% Usaldusintervall: 1,00, 1,23, 2-poolne p=0,05). Lisaks märgati platseboga võrreldes aliskireeni puhul kõrvaltoimete esinemise tõusu (37,9% vs. 30,2%). Eriti olid suurenenud neerufunktsiooni häirete (14,0% vs. 12,1%), hüperkaleemia (38,9% vs. 28,8%), hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimete (19,7% vs. 16,2%) ja rabanduse (komisjoni poolt hinnatud tulemusnäitaja) (3,4% vs. 2,6%) esinemine. Rabandust esines rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

Aliskireeni toime suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele on praegu teadmata.

Andmed aliskireeni pikaajalise tõhususe kohta südamepuudulikkusega patsientidel hetkel puuduvad (vt lõik 4.4).

#### *Südame elektrofüsioloogia*

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseboga ja aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus kasutati standardset ja Holter-elektrokardiograafiat, ei teatatud ühestki toimest QT intervallile.

## Amlodipiin

Rasitrio amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame- ja veresoonte silelihaskudedesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeersete veresoonte vastupanu kui langeb vererõhk. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihüdropüridiini kui mitte-dihüdropüridiini seondumiskohtadega.

Südamelihase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumiioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ionikanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel väheneb amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

Nagu ka teiste kaltsiumikanali blokaatorite puhul, on puhkeolekus ja koormusel mõõdetud südamefunktsiooni hemodünaamilised näitajad amlodipiiniga ravitud normaalse vatsakeste funktsiooniga patsientidel üldjuhul näidanud südameindeksi vähest suurenemist ilma olulise mõjuta  $dP/dt$ -le või vasaku vatsakese lõppdiastoolsele rõhule või mahule. Hemodünaamika uuringutes ei ole amlodipiinil negatiivset inotroopset toimet, kui seda manustada terapeutilistes annustes tervetele loomadele ja inimestele (isegi koos beetablokaatoritega manustamisel inimestele).

Amlodipiin ei muuda tervetel loomadel ega inimestel sinuatriaalsõlme funktsiooni või atrioventrikulaarset ülejuhet. Kliinilistes uuringutes, kus amlodipiini manustati koos beetablokaatoritega hüpertensiooni või stenokardiaga patsientidele, ei täheldatud elektrokardiograafiliste näitajate muutusi.

Amlodipiin on näidanud soodsaid kliinilisi toimeid kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud koronaararterite haigusega patsientidel.

### *Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel*

Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, peaks kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidele manustama ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

### *Kasutamine hüpertensiooniga patsientidel*

Viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks antihüpertensiivse ja lipiide langetava ravi uuringuks (ALLHAT), et võrrelda uuemaid medikamentoosseid ravimeetodeid: amlodipiin 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriil 10...40 mg ööpäevas (AKE-inhibiitor) esmavaliku ravina võrreldes tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiivset patsienti vanuses 55 aastat ja rohkem ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel oli vähemalt üks südamepõrgarteritõve lisariskitegur, mille hulka kuuluvad eelnev müokardiinfarkt või -insult (>6 kuud enne uuringusse kaasamist) või dokumenteeritud muu ateroskleroosiline südame-veresoonkonna haigus (kokku 51,5%), 2. tüüpi diabeet (36,1%), kõrge tihedusega lipoproteiin kolesterool <35 mg/dl või <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammi või ehkardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine käesoleval hetkel (21,9%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli surmaga lõppev südamepärargariteritõbi või mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti kombinatsioon. Puudus oluline erinevus esmases tulemusnäitajas amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: riskide suhe (RR) 0,98, 95% usaldusintervall (0,90...1,07),  $p = 0,65$ . Teiste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga [10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% usaldusintervall (1,25...1,52),  $p < 0,001$ ]. Kuid puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96. 95% usaldusintervall (0,89...1,02),  $p = 0,20$ .

### Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses torukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  sümporteri inhibeerimise, konkureerides  $\text{Cl}^-$  saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolüütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Rasitrio-ga läbiviidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta essentsiaalse hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiid kombinatsioon

Pärast aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiid sisaldava fikseeritud kombinatsiooniga tableti suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne plasmakontsentratsioon 1...2 tunni jooksul, amlodipiinil 8 tunni jooksul ja hüdroklorotiasiidil 2...3 tunni jooksul. Aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiid imendumise kiirus ja ulatus on fikseeritud kombinatsiooniga tableti manustamisel sarnane individuaalsete ravimvormide puhul täheldatuga.

Toidu mõju uuringus, kus kasutati standardset suure rasvasisaldusega toitu koos 300/10/25 mg fikseeritud kombinatsiooniga tabletiga, näidati, et toit vähendas aliskireeni imendumise kiirust ja ulatust fikseeritud kombinatsioonist samamoodi nagu aliskireeni monoterapia korral. Toit ei mõjutanud fikseeritud kombinatsioonis sisalduva amlodipiini ega hüdroklorotiasiid farmakokineetikat.

### Aliskireen

#### *Imendumine*

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2...3%. Suure rasvasisaldusega toit vähendab  $C_{\max}$  ja AUC väärtusi vastavalt 85% ja 70% võrra. Püsikontsentratsioonil vähendavad madala rasvasisaldusega toidud hüpertensiivsetel patsientidel  $C_{\max}$  76% ja  $\text{AUC}_{0-\text{tau}}$  67% võrra. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

#### *Jaotumine*

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

#### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (78%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest koguanusest metaboliseeritakse.

Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenooset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

#### *Lineaarsus*

Aliskireeni ekspositsioon suureneb ebaproportsionaalselt annuse suurenedes. Pärast üksikannuse manustamist vahemikus 75...600 mg, on annuse kahekordse suurendamise tulemusena AUC ja  $C_{max}$  vastavalt ~2,3 ja 2,6 kordsed. Püsikontsentratsiooni faasis võib mitte-lineaarsus veelgi enam väljenduda. Lineaarsusest kõrvalekaldumise mehhanisme pole kindlaks tehtud. Võimalikuks mehhanismiks on transporterite küllastumine imendumiskohas või maksa-sapi kliirensi teedes.

#### *Lapsed*

Aliskireeni farmakokineetikauuringus, mis viidi läbi 39-1 hüpertensiooniga lapsel (vanuses 6-17 aastat), kes said aliskireeni graanulitena annuses 2 mg/kg või 6 mg/kg ööpäevas (3,125 mg tablett), olid farmaokineetika näitajad sarnased täiskasvanute omadega. Olemasolevate andmete põhjal vanus, kehakaal või sugu ei mõjuta oluliselt aliskireeni süsteemset ekspositsiooni (vt lõik 4.2).

#### Amlodipiin

##### *Imendumine*

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

##### *Jaotumine*

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et hüpertensiivsetel patsientidel on ligikaudu 97,5% ringlevast ravimist seondunud plasmavalkudega.

##### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Amlodipiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult (umbes 90%) inaktiivseteks metaboliitideks, 10% lähteühendist ja 60% metaboliitidest eritub uriiniga.

Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8 päevast manustamist.

##### *Lineaarsus*

Terapeutilises annusevahemikus 5 mg ja 10 mg on amlodipiinil lineaarne farmakokineetika.

#### Hüdroklorotiasiid

##### *Imendumine*

Suukaudse annuse manustamise järgselt on hüdroklorotiasiidi imendumine kiire ( $T_{max}$  umbes 2 tundi).

Toidu mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele on minimaalse kliinilise tähtsusega kui üldse. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70%.

##### *Jaotumine*

Jaotusruumala on 4...8 l/kg. Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selle sisaldus on ligikaudu kolm korda suurem kui plasmas.

##### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Hüdroklorotiasiid eritub peamiselt muutumatul kujul. Hüdroklorotiasiidi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on 6...15 tundi terminaalsetes eliminatsioonifaasis. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ning üks kord päevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Üle 95% imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.

### *Lineaarsus*

Terapeutilises vahemikus on keskmise AUC suurenemine lineaarne ja proportsionaalne annusega.

### Patsientide erirühmad

Rasitrio on efektiivne, üks kord ööpäevas manustatav hüpertensioonivastane ravim täiskasvanutele hoolimata soost, vanusest, kehamassiindeksist ja etnilisest kuuluvusest.

### *Neerukahjustus*

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Rasitrio vastunäidustatud anuuria või raske neerukahjustusega patsientidel (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.3). Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Aliskireeni farmakokineetikat on uuritud patsientidel, kellel on erineva raskusega neerupuudulikkus. Aliskireeni suhtelised AUC ja C<sub>max</sub> olid neerukahjustusega patsientidel 0,8...2 korda suuremad kui tervetel inimestel pärast ühekordse annuse manustamist ja püsikontsentratsiooni faasis. Täheldatud muutused ei olnud aga korrelatsioonis neerukahjustuse raskusega. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja aliskireeni algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Aliskireeni ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Aliskireeni samaaegne kasutamine koos ARB-ide või ACE inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.3).

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste muutustega aliskireeni farmakokineetikas (C<sub>max</sub> vähem kui 1,2 kordne muutus; AUC kuni 1,6 kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutnud oluliselt aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika.

Nagu on oodata peaaegu täielikult neerude kaudu erituvat ravimit puhul, on neerufunktsioonil märkimisväärne mõju hüdroklorotiasiidi kineetikale. Neerukahjustuse esinemisel suurenevad hüdroklorotiasiidi keskmised maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja AUC väärtused ning väheneb ravimi uriiniga eritumise kiirus. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral on märgatud hüdroklorotiasiidi AUC 3-kordset suurenemist. Raske neerukahjustusega patsientidel on märgatud AUC 8-kordset suurenemist.

### *Maksakahjustus*

Rasitrio on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Kerge kuni raske maksahaigusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika. Seetõttu ei ole kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel vaja aliskireeni algannust muuta.

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Seetõttu tuleb maksakahjustusega patsiente ravida ettevaatusega.

### *Geriaatrilised patsiendid*

Rasitrio süsteemse toime kohta geriaatrilistel patsientidel andmed puuduvad. Geriaatrilistel inimestel (>65 eluaasta) on aliskireeni AUC eraldi manustamise korral 50% kõrgem kui noortel. Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on eakatel ja noorematel patsientidel ühesugune. Geriaatrilistel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens olema vähenenud, mistõttu suureneb nii AUC kui ka eliminatsiooni poolväärtusaeg. Seetõttu on vajalik eriline ettevaatus Rasitrio manustamisel 65-aastastele ja vanematele patsientidele ja ülim ettevaatus manustamisel 75-aastastele

ja vanematele patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes. Spetsiifilised andmed hüdroklorotiasiidi toime kohta eakatel patsientidel puuduvad.

#### *Lapsed (vanus alla 18 aasta)*

Rasitrio farmakokineetikat ei ole uuritud. Populatsiooni farmakokineetika uuring viidi läbi 74-l hüpertensiooniga lapsel vanuses 1 kuni 17 aastat (34 patsienti olid vanuses 6 kuni 12 aastat ja 28 patsienti vanuses 13 kuni 17 aastat), kes said amlodipiini annuses 1,25 kuni 20 mg üks või kaks korda päevas. Lastel vanuses 6 kuni 12 aastat ja noorukitel vanuses 13 kuni 17 aastat oli tüüpiline suukaudne kliirens (CL/F) meessoost patsientidel vastavalt 22,5 ja 27,4 l/h ning naissoost patsientidel vastavalt 16,4 ja 21,3 l/h. Ekspositsioonis oli märgatav oli suur patsientidevaheline variaabelsus. Andmed alla 6 aasta vanuste laste kohta on limiteeritud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Rasitrio mittekliinilisi toksikoloogilisi uuringuid eraldi läbi viidud ei ole, sest need uuringud on varem toimunud individuaalsete komponentidega.

Aliskireeni/hüdroklorotiasiidi ja aliskireeni/amlodipiini kombinatsioonide toksilisuse profiile on hästi iseloomustatud prekliinilistes uuringutes. Rotid talusid mõlemat kombinatsiooni üldiselt hästi. 2...13 nädalat kestnud suukaudse toksilisuse uuringutest saadud tulemused olid kooskõlas üksikkomponentide kohta käivate andmetega.

#### Aliskireen

Kartsinogeenset potentsiaali on hinnatud 2-aastasest uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Kartsinogeenset toimet ei leitud. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsoole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil on teadaolev ärritav toime, tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus 300 mg annuse manustamisel saadud ohutuspiirid olid 9...11 korda suuremad väljaheite kontsentratsioonide või 6 korda suuremad limaskesta kontsentratsioonide põhjal, mis saavutati annusega 250 mg/kg ööpäevas rottide kartsinogeensusuuringus.

Aliskireenil ei olnud mutageenset toimet *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse uuringutes. Uuringud hõlmasid *in vitro* analüüse bakteri- ja imetajarakkudega ning *in vivo* uuringuid rottidel.

Aliskireeni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnenud toksilist toimet embrüole/lootele või teratogeenset toimet annuste puhul kuni 600 mg/kg ööpäevas rottidel või 100 mg/kg ööpäevas küülikutel. Fertiilsust, prenataalset arengut ja postnataalset arengut ei mõjutanud rottidel annused kuni 250 mg/kg ööpäevas. Rottidele ja küülikutele manustatud annused viisid vastavalt 1...4 ja 5 korda suuremate süsteemse ekspositsiooni väärtuste saavutamiseni võrreldes inimesele soovitatava maksimaalse annusega (300 mg).

Farmakoloogilised ohutusuuringsid ei näidanud ühtki kõrvaltoimet närvi-, hingamis- või kardiovaskulaarfunktsioonidele. Toimed loomadel korduva annusega toksilisuse uuringutes olid kooskõlas teadaoleva lokaalse ärritava toimega või aliskireeni oodatava farmakoloogilise toimega.

#### Amlodipiin

Amlodipiini ohutusandmed on hästi selgitatud nii kliiniliselt kui ka mittekliiniliselt.

#### *Reproduktiivtoksikoloogia*

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktsiooni uuringutes ilmnisid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) sünnituse edasilükkumine, sünnitustegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.



### *Fertiilsuse vähenemine*

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne\* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m<sup>2</sup> kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesülaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti spermide tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

### *Kartsinogenees, mutagenees*

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnenud mingisuguseid kartsinogeneensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m<sup>2</sup> alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem\*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimiga seotud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

\* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

### Hüdroklorotiasiid

Prekliinilised hindamised, et toetada hüdroklorotiasiidi manustamist inimestele, hõlmasid *in vitro* genotoksilisuse uuringuid ning reproduktsioonitoksilisuse ja kartsinogeneensuse uuringuid närilistel. Hüdroklorotiasiidi kohta on saadud ulatuslikke andmeid, mida kajastatakse vastavates lõikudes.

Mõlemast soost hiirte ja rottidega läbi viidud uuringutes, kus loomadele manustati toiduga hüdroklorotiasiidi annustes vastavalt kuni 100 ja 4 mg/kg ööpäevas enne paaritumist ja tiinuse kestel, ei täheldatud kahjulikke toimeid fertiilsusele. Need hiirtele ja rottidele manustatud hüdroklorotiasiidi annused peegeldavad vastavalt 19- ja 1,5-kordset inimesele maksimaalselt soovitatavat annust mg/m<sup>2</sup> põhjal. (Arvutuste käigus on aluseks võetud suukaudne annus 25 mg ööpäevas ja patsient kehakaaluga 60 kg.)

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti südamik

Mikrokristalne tselluloos

Krospovidoon

Povidoon

Magneesiumstearaat

Kolloidne veevaba räni

#### Kate

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Makrogool

Talk

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu kalenderblistrid  
2 aastat

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu blistrid  
2 aastat

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblistrid:  
18 kuud

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu kalenderblistrid  
Üksikpakend sisaldab 14, 28, 56, 98 tabletti

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu blistrid  
Üksikpakend sisaldab 30, 90 tabletti  
Üheannuseline pakend (perforeeritud üheannuseline blister), mis sisaldab 56x1 tabletti  
Üheannuselised mitmikpakendid (perforeeritud üheannuseline blister) sisaldab 98x1 tablett  
(2 pakendit, mis sisaldavad 49x1 tabletti)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblistrid:  
Üksikpakend sisaldab 14, 28, 56 tabletti  
Mitmikpakendid sisaldavad 98 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/013-024

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. november 2011  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina), 5 mg amlodipiini (besülaadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Kahvatu pruunikasoranž, kumer, ovaalne, viltulõigatud äärte ja õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele poolele on pressitud „OIO” ning teisele „NVR”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Rasitrio on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni asendusravina täiskasvanud patsientidele, kellel samal ajal manustatud aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi tagavad piisava vererõhu languse annustes, nagu kombinatsioonpreparaadis sisalduvates annustes.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Rasitrio soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi eraldi tablettidena samal kellaajal kasutavad patsiendid võib üle viia fikseeritud kombinatsiooniga Rasitrio tabletile, mis sisaldab samu koostisaineid samades annustes.

Fikseeritud annustega kombinatsiooni on lubatud kasutada alles pärast seda, kui samal ajal manustatavate üksikkoostisainetega on annuse tiitrimise järel saavutatud stabiilne toime. Annus tuleb määrata individuaalselt ning kohandada seda patsiendi kliinilise ravivastuse alusel.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad patsiendid vanuses 65 aastat ja rohkem*

On tõendeid hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimete riski tõusuks 65-aastastel või vanematel patsientidel, keda on ravitud Rasitrio-ga. Seetõttu tuleb olla eriti tähelepanelik, kui Rasitrio-t manustatakse 65-aastastele või vanematele patsientidele.

Aliskireeni soovitatav algannus sellel patsientide rühmal on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

##### *Eakad patsiendid vanuses 75 aastat ja rohkem*

Andmed Rasitrio kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on piiratud (vt lõik 5.2). Rasitrio kasutamine 75-aastastel või vanematel patsientidel peab olema piiratud patsientidega, kellel vererõhu kontroll on saavutatud aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegsel

manustamisel ilma kaasnevate probleemideta, eriti hüpotensioonita. On vajalik ülim ettevaatus, sealhulgas sagedasem vererõhu jälgimine (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) vastavalt 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ja 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Rasitrio vastunäidustatud anuuriaga patsientidel ja raske neerukahjustusega patsientidel (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Rasitrio samaaegne kasutamine koos angiotensiin II retseptori blokaatorite (ARB) või angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Rasitrio on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleb olla Rasitrio manustamisega ettevaatlik. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide jaoks ei ole amlodipiini annustamisoovitusi kehtestatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Lapsed*

Rasitrio ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos väheses veega. Rasitrio-t tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Rasitrio-t ei tohi võtta koos greipfruudimahhaga (vt lõik 4.5).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes, teiste dihidropüridiini derivaatide või teiste sulfoonamiidi derivaatide suhtes.
- Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.6).
- Anuuria.
- Raske neerukahjustus (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Hüponatreemia, hüperkaltseemia, sümptomaatiline hüperurikeemia ja refraktaarne hüpokaleemia.
- Raske maksakahjustus.
- Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Aliskireeni samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).
- Raske hüpotensioon.
- Šokk (sh kardiogeenne šokk).
- Vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt raske aordistenoos).
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Üldine

Raske ja püsiva kõhulahtisuse tekkimisel tuleb ravi Rasitrio-ga katkestada (vt lõik 4.8).

Nagu kõikide antihüpertensiivsete ravimite puhul, võib ülemäärane vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insuldi teket.

Sümptomaatilist hüpotensiooni esines tüsistumata hüpertensiooni foonil Rasitrio-ga ravi saanud patsientidel sagedamini kui nendel, keda raviti aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hüdroklorotiasiidi või amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kaksikkombinatsioonidega.

Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes võivad tekkida suurema tõenäosusega allergia ja bronhiaalastmaga patsientidel.

##### Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi ajal ei ole kindlaks tehtud.

##### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Riskirühma patsientidel on teatatud hüpotensiooni, sünkoobi, rabanduse, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni muutuste juhtumitest (sealhulgas akuutne neerupuudulikkus). Eriti kui on kombineeritud seda süsteemi mõjutavaid ravimeid (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad aliskireeni ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori (AKE inhibiitori) või angiotensiin II retseptori blokaatori (ARB) kasutamise soovitav. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, tuleb jälgida vererõhku, neerufunktsiooni ja elektrolüüte.

Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vt lõik 4.3).

##### Geriaatrilised patsiendid vanuses 65 eluaastat ja rohkem

Rasitrio manustamisel patsientidele vanuses 65 eluaastat või rohkem tuleb olla eriti ettevaatlik. Sümptomaatilist hüpotensiooni esines tüsistumata hüpertensiooni foonil Rasitrio-ga ravi saanud patsientidel sagedamini kui nendel, keda raviti aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hüdroklorotiasiidi või amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kaksikkombinatsioonidega. Patsiendid vanuses 65 eluaastat või rohkem on ravi järel Rasitrio-ga vastuvõtlikumad hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimetele (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

##### Geriaatrilised patsiendid vanuses 75 eluaastat ja rohkem

Efektiivsus- ja ohutusandmed Rasitrio kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on väga piiratud. On vajalik eriline ettevaatus, sealhulgas sagedasem vererõhu jälgimine (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

##### Südamepuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientidel tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini, kasutada ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

Rasitrio puhul puuduvad andmed kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse kohta südamepuudulikkusega patsientidel (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kellel südamepuudulikkust ravitakse furosemiidi või torasemiidiga, tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

### Sümptomaatilise hüpotensiooni risk

Rasitrio-ga ravi alustamise järgselt võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon järgmistel juhtudel:

- Väljendunud vedelikuvaeguse või naatriumivaegusega patsiendid (nt patsiendid, kes saavad suuri diureetikumi annuseid)
- Aliskireeni ja teiste RAASi mõjutavate ainete kooskasutamine.

Vedeliku- või naatriumivaegus tuleb korrigeerida enne Rasitrio manustamist või tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise all.

### Elektrolüütide tasakaaluhäired

Ravi Rasitrio-ga tohib alustada ainult pärast hüpokaleemia ja samaaegse hüpomagneseemia korrigeerimist. Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüpokaleemia esmase avaldumise või olemasoleva hüpokaleemia süvenemiseni. Tiasiiddiureetikume tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevate haigusseisunditega kaasneb suurenenud kaaliumikadu, näitaks soolakaotusega seotud nefropaatiad ja prerenaalne (kardiogeenne) neerufunktsiooni kahjustus. Kui hüpokaleemia tekib ravi ajal hüdroklorotiasiidiga, tuleb Rasitrio kasutamine katkestada kuni kaaliumitaseme stabiliseerumiseni.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib tekkida hüpokaleemia. Hüpokaleemia risk on suurem patsientidel, kellel esineb maksatsirroos, kiire diurees, kes ei saa suu kaudu piisavalt elektrolüüte ja kes saavad samaaegset ravi kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Vastupidi on turuletulekujärgselt aliskireeniga täheldatud kaaliumitaseme tõusu seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete või mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd). Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis AKE inhibiitorite või ARB-idega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 4.8).

Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüponatreemia ja hüpokloreemilise alkaloosi esmase avaldumise või olemasoleva hüponatreemia süvenemiseni. Täheldatud on hüponatreemiat, millega kaasnevad neuroloogilised sümptomid (iiveldus, süvenev desorientatsioon, apaatia). Ravi hüdroklorotiasiidiga tohib alustada ainult pärast eelneva hüponatreemia korrigeerimist. Juhul kui ravi ajal Rasitrio-ga tekib raske või äkiline hüponatreemia, tuleb ravi katkestada kuni hüponatreemia normaliseerumiseni.

Kõiki tiasiiddiureetikume saavaid patsiente tuleb perioodiliselt jälgida elektrolüütide (eriti kaaliumi, naatriumi ja magneesiumi) tasakaalu häirete suhtes.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kergest suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Rasitrio on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Rasitrio-ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidide kasutamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

Puuduvad tõendid selle kohta, et Rasitrio vähendaks või ennetaks diureetikumidest põhjustatud hüponatreemiat. Kloriidivaegus on tavaliselt kerge ega vaja enamasti ravi.

### Neerukahjustus ja neerusiirdamine

Tiasiiddiureetikumid võivad kroonilise neeruhaigusega patsientidel põhjustada asoteemiat. Kui Rasitrio-t kasutatakse neerukahjustusega patsientidel, on soovitatav seerumi elektrolüütide, sealhulgas kaaliumi-, kreatiniini- ja kusi-happe taseme perioodiline jälgimine. Puuduvad andmed hüpertensiooniga patsientide kohta, kellel on raske neerukahjustus (seerumi kreatiniinisaldus  $\geq 150$   $\mu\text{mol/l}$  või  $1,70$  mg/dl naistel ja  $\geq 177$   $\mu\text{mol/l}$  või  $2,00$  mg/dl meestel ja/või glomerulaarfiltratsiooni (GFR) kiirus <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anamneesis dialüüs, nefrootiline

sündroom või renovaskulaarne hüpertensioon. Rasitrio on vastunäidustatud hüpertensiooni ja raske neerukahjustusega (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) või anuuriaga patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.3). Annust ei ole vaja muuta kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel.

Nagu teiste RAAS-i mõjutavate ravimite puhul, tuleb ka Rasitrio manustamisega olla ettevaatlik, kui samal ajal esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüpovolemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Aliskireeni ja AKE inhibiitorite või ARB-ide samaaegne kasutamine on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmise koheselt lõpetada.

Puudub Rasitrio manustamiskogemus patsientidel, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine, mistõttu tuleb nendel patsientidel olla ravimi kasutamisega ettevaatlik.

#### Maksakahjustus

Rasitrio on vastunäidustatud hüpertensiooni ja raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Rasitrio manustamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; soovituslikke annuseid ei ole kindlaks määratud.

#### Aordi- ja mitraalstenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, peab amlodipiini kasutamisel aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientidel olema eriti ettevaatlik.

#### Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiidid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihappe sisalduse suurenemist seerumis. Rasitrio ravi ajal võib diabeediga patsientidel olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüpoplükeemiliste ravimite annuseid. Rasitrio kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga patsientidel (vt lõik 4.3).

Hüdroklorotiasiidid sisalduse tõttu on Rasitrio vastunäidustatud sümptomaatilise hüperurikeemia korral (vt lõik 4.3). Hüdroklorotiasiidid toimele võib suurendada kusihappe sisaldust seerumis selle aeglustunud kliirensi tõttu, mille tagajärjel võib tekkida või süveneda hüperurikeemia, samuti võib see tundlikel patsientidel vallandada podagra.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Rasitrio on vastunäidustatud hüperkaltsiemia patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltsiemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltsiemia, tuleb ravi Rasitrio-ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltsiemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

#### Neeruarteri stenoos

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Rasitrio kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi mõjutavate ravimite puhul, on ka aliskireeniga ravitud neeruarteri stenoosiga patsientidel suurenenud risk neerupuudulikkuse, sh akuutse neerupuudulikkuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.



### Anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem

Turuletulekujärgselt on aliskireenravi ajal teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo-, huulte, kõri- ja/või keeleturse).

Mitmel sellisel patsiendil oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate teiste ravimpreparaatide, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega (vt lõik 4.8).

Eriiline ettevaatlikkus on vajalik patsientide puhul, kellel on eelsoodumus ülitundlikkusele.

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Anafülaktilise reaktsiooni või angioödeemi tekkimisel tuleb Rasitrio kasutamine kohe lõpetada ning alustada asjakohast ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Patsiente tuleb informeerida vajadusest teatada arstile kõikidest allergilisele reaktsioonile viitavatest sümptomitest, eriti hingamis- või neelamisraskustest, näo-, jäsemete, silmade, huulte või keeletursest. Keele, häälepilu või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

### Valgustundlikkus

Tiasiididiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib Rasitrio ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

### Äge suletud nurga glaukoom

Hüdroklorotiasiidi (sulfoonamiid) on seostatud idiosünkraatilise reaktsiooniga, mille tagajärjel tekib äge mööduv müoopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomite hulka kuuluvad äge nägemisteravuse langus või silmavalu, mis tüüpiliselt tekivad tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Kui äge suletud nurga glaukoom jääb ravita, võib see viia püsiva nägemise kaotuseni. Esmase ravina tuleb hüdroklorotiasiidi kasutamine võimalikult kiiresti lõpetada. Kui silmasisest rõhku ei saada kontrolli alla, võib olla vaja kohest medikamentooset või kirurgilist ravi. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskiteguriteks võivad olla anamneesis esinev allergia sulfoonamiidide või penitsilliini suhtes.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teave Rasitrio koostoimete kohta

Hüpertensiooniga patsientidel läbi viidud farmakokineetilise populatsioonianalüüsi tulemusena kliiniliselt olulisi muutusi aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi püsikontsentratsiooni (AUC) ega  $C_{max}$ -i osas vastavate kaksikravidega võrreldes ei täheldatud.

*Kaaliumitaset mõjutavad ravimid:* Hüdroklorotiasiidi kaaliumisisaldust vähendavat toimet nõrgendab aliskireeni kaaliumisäästev toime. Samas tugevdavad hüdroklorotiasiidi seerumi kaaliumisisaldust vähendavat toimet teised ravimid, mis on seotud kaaliumi kaotuse ja hüpokaleemiaga (nt teised kaliureetilised diureetikumid, kortikosteroidid, lahtistid, adrenokortikotroopne hormoon (AKTH), amfoteritsiin, karbenoksoloon, penitsilliin G, salitsüülhappe derivaadid). Vastupidiselt võib

samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega, MSPVAdega või teiste ainetega, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) viia kaaliumisisalduse suurenemiseni seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainetega samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ning ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

*Ravimid, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused:* Regulaarset seerumi kaaliumisisalduse jälgimist soovitatakse juhul, kui Rasitrio-t manustatakse koos ravimitega, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused (nt südameglükosiidid, antiarütmikumid).

*Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid), atsetüülsalitsüülhape ja mitteselektiivsed MSPVA'd:* Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega võivad MSPVA'd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. MSPVA'd võivad samuti nõrgendada hüdroklorotiasiidi diureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi ning MSPVA'de samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab Rasitrio kombineerimisel MSPVA'dega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

#### Teave aliskireeni koostoimete kohta

*Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).*

- *Kahekordne RAAS blokaad*

Aliskireeni kombinatsioon koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid*

Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toimel suureneb 75 mg aliskireeni C<sub>max</sub> ligikaudu 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Tõus võib olla suurem aliskireeni suuremate annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toimel suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C<sub>max</sub> vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Ei ole soovitatav (vt lõik 4.2)*

- *Greipfruudimahl*

Greipfruudimahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja C<sub>max</sub> väärtuste languseni. Greipfruudimahla tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga põhjustas aliskireeni AUC 61% vähenemise ja tarvitamine koos 300 mg põhjustas aliskireeni AUC 38% vähenemise. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest greipfruudimahla poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu greipfruudimahla koos Rasitrio-ga tarvitada.

*Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus*

- *P-gp koostoimed*

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni imendumisel soolde ja eritumisel sapiga. P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust ligikaudu 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada aliskireeni biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka substraatide valikut koe omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada kontsentratsiooni suhet koest plasmasse. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimise astmest.

- *Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid*

Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toimetel peagi jäi aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiresse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli koosmanustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktis ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel koos ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

- *Kaaliumitaset mõjutavad ravimid*

Samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete, MSPVA'dega või teiste ainete, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) võib suurendada kaaliumisisalduse seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainete samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik. Aliskireeni ja ARB-ide või ACE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ning ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Furosemiid ja torasemiid*

Aliskireeni ja furosemiidi suukaudne koosmanustamine ei mõjutanud aliskireeni farmakokineetikat, kuid vähendas furosemiidi ekspositsiooni 20...30% võrra (aliskireeni mõju intramuskulaarselt või intravenoosselt manustatavale furosemiidile ei ole uuritud). Võrreldes ainult furosemiidi manustamisega vähenes furosemiidi mitmekordse annuse (60 mg/ööpäevas) ja aliskireeni (300 mg/ööpäevas) koosmanustamise järgselt südamepuudulikkusega patsientidele naatriumi eritumine uriiniga ja uriini hulk esimese 4 tunni jooksul vastavalt 31% ja 24% võrra. Samaaegselt furosemiidi ja 300 mg aliskireeniga ravitud patsientide keskmine kehakaal (84,6 kg) oli kõrgem kui ainult furosemiidiga ravitud patsientide kehakaal (83,4 kg). Väiksemaid muutusi furosemiidi farmakokineetikas ja efektiivsuses täheldati aliskireeni annusega 150 mg/ööpäevas.

Olemasolevad kliinilised andmed ei näita, et aliskireeniga koosmanustamisel suureneksid torasemiidi annused. Torasemiidi eritumist neerude kaudu vähendab orgaaniliste anioonide transporter (OAT). Aliskireen eritub neerude kaudu vähesel määral, suukaudsel manustamisel eritub ainult 0,6% aliskireeni annusest uriiniga (vt lõik 5.2). Siiski on näidatud, et aliskireen on orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidi 1A2 (OATP1A2) substraat (vt koostoimed orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitoritega), seega võib aliskireen potentsiaalselt vähendada torasemiidi ekspositsiooni plasmas mõjutades imendumisprotsessi.

Seetõttu on patsientidel, kes saavad nii suukaudset furosemiidi või torasemiidi kui aliskireeni, ravi alustamisel furosemiidi või torasemiidi ja aliskireeniga ja annuse kohandamisel soovitatav furosemiidi või torasemiidi toimet jälgida, et vältida muutusi ekstratsellulaarse vedeliku mahus ja võimalikku vedeliku ülekoormust (vt lõik 4.4).

- *Varfariin*

Aliskireeni toimet varfariini farmakokineetikale ei ole kindlaks määratud.

- *Koostoime toiduga*

Väikese ja suure rasvasisaldusega toidud on oluliselt vähendanud aliskireeni imendumist (vt lõik 4.2).

*Koostoimed puuduvad*

- Ravimid, mida on uuritud aliskireeni kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, pioglitason, allopurinool, isosorbiid-5-mononitrat ja hüdroklorotiasiid. Koostoimeid ei ole kindlaks tehtud.

- Aliskireeni manustamisel koos metformiini ( $\downarrow$ 28%), amlodipiini ( $\uparrow$ 29%) või tsimetidiiniga ( $\uparrow$ 19%) muutus aliskireeni  $C_{\max}$  või AUC 20...30%. Manustamisel koos atorvastatiiniga suurenesid aliskireeni püsikontsentratsiooni AUC ja  $C_{\max}$  50%. Aliskireeni samaaegsel manustamisel puudus oluline toime atorvastatiini, metformiini või amlodipiini farmakokineetikale. Selle tulemusena ei ole vaja muuta aliskireeni või teiste samaaegselt manustatavate ravimite annust.

- Aliskireen võib veidi vähendada digoksiini ja verapamiili biosaadavust.

- *CYP450-ga seotud koostoimed*

Aliskireen ei inhibeeri CYP450 isoensüüme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireen ei indutseeri CYP3A4. Seetõttu aliskireen ei tohiks mõjutada ravimite süsteemset ekspositsiooni, mis inhibeerivad või indutseerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende kaudu. Aliskireen metaboliseerub minimaalselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Seega koostoimeid CYP450 isoensüümide inhibitsioonist või induktsioonist ei ole oodata. Siiski CYP3A4 inhibiitorid mõjutavad sageli ka P-gp. CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, mis samuti inhibeerivad P-gp, võib oodata suurenenud aliskireeni ekspositsiooni (vt. teisi P-glükoproteiiniga seotud koostoimed lõigus 4.5).

- *P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid*

Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenolooli, digoksiini, amlodipiini ega tsimetidiiniga. Manustamisel koos atorvastatiiniga (80 mg) suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsiooni AUC ja  $C_{\max}$  50%. Katseloomadel on kindlaks tehtud, et aliskireeni biosaadavusel on määrama tähtsusega P-gp. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seetõttu vähendada aliskireeni biosaadavust.

- *Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid*

Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraadide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt koostoimeid greipfruudi mahlagaga).

Teave amlodipiini koostoimete kohta

*Teiste ravimite toime amlodipiinile*

*Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus*

- *CYP3A4 inhibiitorid*

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini ekspositsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

- *CYP3A4 indutseerijad*

Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate toimest amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) samaaegsel manustamisel võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Seetõttu tuleb amlodipiini koos CYP3A4 indutseerijatega manustada ettevaatusega.

- *Greipfruudimahla*

Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlagaga ei ole soovitatav, kuna biosaadavus võib mõnedel patsientidel tõusta, mille tulemusena tugevneb vererõhku langetav toime.

- *Dantroleen (infusioon)*

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiaid ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).

*Amlodipiini toime teistele ravimitele*

- Amlodipiini vererõhku alandavad toimed summeeruvad teiste antihüpertensiivsete ravimite vererõhku alandavate toimetega.
- Mitme 10 mg amlodipiini annuse ja 80 mg simvastatiini samaaegne manustamine viis simvastatiini ekspositsiooni 77% suurenemiseni võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg päevas.

*Koostoimed puuduvad*

- Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini, varfariini ega tsüklosporiini farmakokineetikat.

Täiendav informatsioon hüdroklorotiasiidi koostoimete kohta

Samaaegsel manustamisel võib järgmistel ravimitel olla koostoimeid tiasiiddiureetikumidega:

*Ei ole soovitatav*

- *Liitium*

Tiasiidide toimel väheneb liitiumi renaalne kliirens, seetõttu võib hüdroklorotiasiidi manustamisel suurenda liitiumimürgistuse oht. Liitiumi ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vajalik, soovitatakse samaaegse manustamise ajal hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust.

*Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus*

- *Alkohol, barbituraadid ja narkootilised ained*

Tiasiiddiureetikumide manustamisel koos ainetega, millel on samuti vererõhku langetav toime (nt sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivsuse vähendamine või otsene vasodilatatsioon), võib ortostaatiline hüpotensioon süveneda.

- *Amantadiin*

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete risk.

- *Diabeedivastased ravimid (nt insuliin ja suukaudsed diabeediravimid)*

Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada diabeediravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4). Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.

- *Antikolinergilised ravimid teised seedetrakti motoorikat mõjutavad ravimid*

Antikolinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suurenda seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Vastupidi on oodata, et prokineetilised ained nagu tsisapriid võivad vähendada tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavust.

- *Podagra raviks kasutatavad preparaadid*

Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurenda seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurenda allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.

- *Ravimid, mis võivad esile kutsuda torsades de pointes'i tekke*  
Hüpokaleemia tekkeriski tõttu peab hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult kasutama koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda *torsades de pointes'*i tekke, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ja mõned antipsühhootikumid.
  
- *Seerumi naatriumisisaldust mõjutavad ravimid*  
Selliste ravimite, nagu antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid jms toimel võib tugevneda diureetikumide hüponatreemiline toime. Ettevaatlik peab olema nende ravimite pikaajalisel manustamisel.
  
- *Beetablokaatorid ja diasoksiid*  
Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beeta-blokaatoritega võib suurened hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suurened diasoksiini hüperglükeemiline toime.
  
- *Ioonvahetusvaigud*  
Kolestüramiin või kolestipool vähendavad tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi imendumist. See võib viia tiasiiddiureetikumide subterapeutilise toimeni. Selle koostoime võimaluse aitab miinumumini viia hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamisaegade muutmine nii, et hüdroklorotiasiidi manustatakse vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaikude manustamist.
  
- *D-vitamiin ja kaltsiumisoolad*  
Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentseerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiidi-tüüpi diureetikumide samaaegne kasutamine võib patsientidel, kellel on soodumus hüperkaltseemia tekkeks (nt hüperparatüroidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad haigused), viia hüperkaltseemia tekkeni, suurendades kaltsiumi tagasiimendumist neerutorukestes.
  
- *Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid*  
Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada lihasrelaksantide, näiteks kuraare derivaatide toimet.
  
- *Tsütotoksilised ravimid*  
Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müoelosupressiivset toimet.
  
- *Digoksiin või teised digitaalse glükosiidid*  
Tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustavad digitaalisest tingitud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4).
  
- *Metüüldopa*  
Hüdroklorotiasiidi ja metüüldopa samaaegsel kasutamisel on üksikjuhtudel kirjeldatud hemolüütilise aneemia teket.
  
- *Joodi sisaldavad kontrastained*  
Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suurtes annustes joodipreparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.
  
- *Pressoorset amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin)*  
Hüdroklorotiasiid võib vähendada pressoorsete amiinide, näiteks noradrenaliini toimet. Selle toime kliiniline tähtsus on teadmata ning ei ole piisav, et välistada nende kasutamist.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasitrio-t määravad arstid peavad viljakas eas naisi nõustama võimalike riskide suhtes raseduse ajal. Enne planeeritavat rasedust tuleb üle minna sobivale alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, sest naised, kes plaanivad rasestuda, ei tohi Rasitrio-t kasutada.

### Rasedus

Aliskireeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Rottidel ja küülikutel ei olnud aliskireen teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärarendite ja vastündinu surmaga. Nagu ka teisi otseselt reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavaid ravimeid, ei tohi ka aliskireeni kasutada raseduse esimese trimestri ajal, või rasedust planeerivatel naistel ning ravim on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3).

Amlodipiini ohutus rasedusele ei ole tõestatud. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud rottidega ei ole näidanud mingit toksilisust, välja arvatud sünnituse hilinemine ja sünnitustegevuse pikenedamine annuste korral, mis on 50 korda suuremad kui maksimaalsed soovitatavad annused inimesel (vt lõik 5.3). Raseduse ajal kasutamist soovitatakse ainult siis, kui puudub ohutum alternatiiv ja kui haigus ise kujutab endast suuremat riski emale ja lootele.

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toimemehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplotsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada raseduseaegsete tursete, raseduseaegse hüpertensiooni või preeklampsia korral, kuna esineb plasmamahu vähenemise ja platsenta hüpoperfusiooni risk ilma kasuliku mõjuta haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi rasedatel naistel kasutada kõrge vererõhu raviks välja arvatud erandjuhtumitel, kui muud ravi ei saa kasutada.

Rasitrio-t ei tohi kasutada raseduse esimese trimestril. Rasitrio on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal (vt lõik 4.3).

Raseduse avastamisel tuleb ravi Rasitrio-ga lõpetada võimalikult kiiresti.

### Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen ja/või amlodipiin erituvad rinnapiima. Aliskireen eritus lakteerivate rottide piima.

Hüdroklorotiasiid eritub vähesel määral inimese rinnapiima. Suures annuses põhjustavad tiasiiddiureetikumid intensiivset diureesi, mis võib vähendada rinnapiima produktsiooni.

Rasitrio kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Rasitrio-t kasutatakse imetamise ajal, tuleks annused hoida nii madalad kui võimalik.

### Fertiilsus

Kliinilised andmed Rasitrio kasutamise mõju kohta fertiilsusele puuduvad.

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on

ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3). Rottide fertiilsust ei mõjutanud aliskireeni manustamine annustes 250 mg/kg ööpäevas ega hüdroklorotiasiidi manustamine annustes 4 mg/kg ööpäevas (vt lõik 5.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ent autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb meeles pidada, et Rasitrio võtmise ajal võib mõnikord esineda pearinglust või uimasust.

Amlodipiinil on kerge või mõõdukas toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui amlodipiini kasutataval patsientidel esineb pearinglust, unisus, peavalu, väsimust või iiveldust, võib reaktsioonivõime olla häiritud.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

##### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Rasitrio alltoodud ohutusprofiil põhineb Rasitrio-ga kliinilistel uuringutel ja üksikute komponentide (aliskireen, amlodipiin ja hüdroklorotiasiid) teadaoleval ohutusprofiilil. Üle 75-aastaste ja vanemate patsientide puhul on Rasitrio ohutuse kohta saadud andmete hulk piiratud.

Kõige sagedasemad Rasitrio puhul märgatud kõrvaltoimed on hüpotensioon ja pearinglus. Rasitrio koostisosade (aliskireen, amlodipiin ja hüdroklorotiasiid) varem teatatud ja vastavate koostisosade peatükkides loetletud kõrvaltoimed võivad esineda ka Rasitrio puhul.

Kõrvaltoimete tabel:

Aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed on iga pealkirja all reastatud esinemissageduse järjekorras (kõige sagedasem esimesena), kasutades järgnevat põhimõtet: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

##### Teave Rasitrio kohta

<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage	Pearinglus
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	Hüpotensioon
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Sage	Perifeersed tursed

Perifeerne turse on teadaolev, annusest sõltuv amlodipiini kõrvaltoime ja seda on turustamisjärgse kogemuse kohaselt täheldatud ka aliskireeni kasutamisel. Perifeersete tursete esinemissagedus oli lühiajalises kahekordse aktiivkontrolliga uuringus Rasitrio puhul 7,1%, aliskireeni/amlodipiini kaksikkombinatsiooni puhul 8,0%, amlodipiini/hüdroklorotiasiidi puhul 4,1% ja aliskireeni/hüdroklorotiasiidi puhul 2,0%.

Hüpotensiooniga potentsiaalselt seotud mis tahes kõrvaltoimete esinemissagedus oli lühiajalises aktiivkontrolliga uuringus Rasitrio puhul 4,9% ja kaksikkombinatsioonide puhul 3,7%. Patsientidel vanuses 65 ja enam eluaastat oli esinemissagedus Rasitrio puhul 10,2% ja kaksikkombinatsioonidega 5,4%.



### Täiendav teave üksikute koostisainete kohta

Teised kõrvaltoimed, mida on varem täheldatud üksikute koostisainete puhul võivad tekkida ka Rasitrio kasutamisel, kuigi neid kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

### *Aliskireen*

Turuletulekujärgsel perioodil esinenud tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad anafülaktiline reaktsioon ja angioödeem, mis võivad esineda harva (vähem kui 1 juhtum 1000 patsiendi kohta). Kõige sagedasem kõrvaltoime on kõhulahtisus.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul:

Aliskireeni teadaolevad kõrvaltoimed on toodud järgnevas tabelis, kasutades sama klassifikatsiooni nagu fikseeritud kombinatsiooni puhul eelnevalt kirjeldatud.

<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Harv	Anafülaktilised reaktsioonid, ülitundlikkusreaktsioonid
<b>Südame häired</b>	
Sage	Peapööritus
Aeg-ajalt	Südamepekslemine, perifeerne turse
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt	Hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Aeg-ajalt	Kõha
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	Kõhulahtisus
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Teadmata	Maksahäired*, ikterus, hepatiit, maksapuudulikkus**
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), suulimaskesta reaktsioonid, lööve, kihelus, nõgestõbi
Harv	Angioödeem, erüteem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	Artralgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus, neerufunktsiooni häired
<b>Uuringud</b>	
Sage:	Hüperkaleemia
Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
Harv	Hemoglobiini taseme langus, hematokriti taseme langus, kreatiniini sisalduse suurenemine veres

\*Maksahäirete üksikud juhud kliiniliste sümptomite ja laboratoorse tõendusega rohkem väljendunud maksatalitluse düsfunktsiooni kohta.

\*\*Sealhulgas teatatud turuletulekujärgselt üks ägeda maksapuudulikkuse juhtum, mille puhul ei saa välistada põhjuslikku seost aliskireeniga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus:

Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem on esinenud ravi ajal aliskireeniga.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näitajatega.

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemi juhtudest või angioödeemile viitavatest sümptomitest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada

võivate ravimite, sealhulgas RAAS-i blokaatorid (AKE inhibiitorid või ARB-id) kasutamise järgselt.

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega.

Ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaktilistest reaktsioonidest, on teatatud ka turustamisjärgselt (vt lõik 4.4).

Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised ülitundlikkusreaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turustamisjärgselt on teatatud artralgia esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

*Uuringud:* Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis aliskireeni manustamisel harva standardsete laboratoorsete näitajate kliiniliselt olulisi muutusi. Hüpertensiivsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes ei olnud aliskireenil kliiniliselt olulist mõju üldkolesterooli, kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL) kolesterooli, tühja kõhu tingimustes määratud triglütseriidide, tühja kõhu tingimustes määratud glükoosi- või kusihappesisaldusele.

*Hemoglobiin ja hematokrit:* Täheledata hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheledatakse ka teiste RAAS süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu AKE inhibiitorid ja ARB'id.

*Seerumi kaaliumisisaldus:* Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib tõusta teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVAde samaaegsel kasutamisel. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

*Lapsed:* 39-l hüpertensiooniga 6-17 aasta vanusel lapsel läbiviidud aliskireeni farmakokineetika uuringust on saadud vähesel määral ohutuslaseid andmeid, mille alusel kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on lastel sarnane nagu hüpertensiooniga täiskasvanutel. Nagu ka teiste RAAS blokaatorite puhul, on aliskireeniga ravitud lastel tavaliseks kõrvaltoimeks peavalu.

### *Amlodipiin*

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Väga harv	leukopeenia, trombotsütopeenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Väga harv	allergilised reaktsioonid
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga harv	hüperglükeemia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Aeg-ajalt	unetus, meeleolu kõikumised (sh ärevus), depressioon
Harv	segasusseisund

<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage	unisuus, peavalu (eriti ravi alguses)
Aeg-ajalt	treemor, düsgeusia, minestamine, hüpoesteesia, paresteesia
Väga harv	hüpertoonია, perifeerne neuropaatia
<b>Silma kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	nägemishäired (sh diploopia)
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	tinnitus
<b>Südame häired</b>	
Sage	südamepekslemine
Väga harv	müokardiinfarkt, arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade fibrillatsioon)
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	nahaõhetus
Aeg-ajalt	hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Aeg-ajalt	düspnoe, riniit
Väga harv	kõha
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	valu ülakõhus, iiveldus
Aeg-ajalt	oksendamine, düspepsia, muutused soole tühjendamises (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus), suukuivus
Väga harv	pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Väga harv	hepatiit, ikterus, maksaensüümide tõus (enamasti koos kolestaasiga)
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	alopeetsia, purpur, naha värvuse muutumine, hüperhidroos, sügelus, lööve, eksanteem
Väga harv	angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgustundlikkus
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	pahklupiirkonna turse
Aeg-ajalt	liigesevalu, lihasvalu, lihaskrambid, seljavalu
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt	urineerimishäired, öine urineerimine, sagenenud urineerimine
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Aeg-ajalt	impotentsus, günekomastia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Sage	turse, kurnatus
Aeg-ajalt	rindkerevalu, asteenia, valu, halb enesetunne
<b>Uuringud</b>	
Aeg-ajalt	kehakaalu suurenemine, kehakaalu vähenemine

On teatatud haruldastest ekstrapüramidaalse sündroomi juhudest.

### Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi on palju aastaid laialdaselt välja kirjutatud, sageli suuremates annustes kui need, mida sisaldab Rasitrio. Järgnevad kõrvaltoimed on kirjeldatud patsientidel, keda on ravitud ainult tiasiiddiureetikumidega, sealhulgas hüdroklorotiasiidiga:

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Harv	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga
Väga harv	Agranulotsütoos, lüüdi depressioon, hemolüütiline aneemia, leukopeenia
Teadmata	Aplastiline aneemia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Väga harv	Ülitundlikkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage	Hüpokaleemia
Sage	Hüperurikeemia, hüpomagneseemia, hüponatreemia
Harv	Hüperkaltseemia, hüperglükeemia, diabeetilise metaboolse seisundi halvenemine
Väga harv	Hüpokloreemiline alkaloos
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Harv	Depressioon, unehäired
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Harv	Pearinglus, peavalu, paresteesia
<b>Silma kahjustused</b>	
Harv	Nägemishäired
Teadmata	Äge suletud nurga glaukoom
<b>Südame häired</b>	
Harv	Südame rütmihäired
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	Ortostaatiline hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Väga harv	Respiratoorne distress (sh pneumoniit ja kopsuturse)
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	Söögiisu vähenemine, kerge iiveldus ja oksendamine
Harv	Ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, kõhulahtisus
Väga harv	Pankreatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Harv	Intrahepaatiline kolestaas, ikterus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Sage	Urtikaaria ja teised lööbevormid
Harv	Valgustundlikkusreaktsioon
Väga harv	Naha erütematoosluupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosluupuse reaktiveerumine, nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalnekroolüs
Teadmata	Multiformne erüteem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Teadmata	Lihasspasm
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Teadmata	Neerufunktsiooni häire, äge neerupuudulikkus
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Sage	Impotentsus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Teadmata	Astenia, pürektsia
<b>Uuringud</b>	
Väga sage	Kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
Harv	Glükosuuria

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Rasitrio üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud antihüpertensiivse toimega.

Aliskireeni üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega.

Olemasolevad andmed on näidanud, et suur üleannustamine amlodipiini puhul võib põhjustada ülemääraast perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektorset tahhükardiat. On registreeritud märkimisväärset ja tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni ja kaasa arvatud surmaga lõppeva šokini.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud liigest diureesist tingitud elektrolüütide sisalduse vähenemise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja dehüdratsiooniga. Üleannustamise kõige sagedasemad nähud ja sümptomid on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia tagajärjel võivad tekkida lihasspasmid ja/või südame rütmihäired, mis on seotud südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega.

### Ravi

Kui Rasitrio võtmisel esineb sümptomaatiline hüpotensioon, tuleb alustada toetavat ravi.

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon nõuab aktiivset kardiovaskulaarset toetust, sh südame ja hingamisfunktsiooni sagedast kontrollimist, jäsemete kõrgemale asetamist ja tsirkuleeriva vedeliku koguse ja diureesi jälgimist.

Veresoonkonna toonuse ja vererõhu taastamiseks võib abi olla vasokonstriktoritest, eeldusel, et nende kasutamiseks puuduvad vastunäidustused. Kaltsiumikanalit blokeeriva toime leevendamiseks võib kasu olla kaltsiumglükonaadi veenisisesest manustamisest.

Mõningatel juhtudel võib kasu olla maoloputusest. Tervete vabatahtlikega on selgunud, et söe manustamine kuni 2 tundi pärast 10 mg amlodipiini sissevõtmist vähendab amlodipiini imendumise ulatust.

Kuna amlodipiin on plasmavalkudega ülimalt hästi seonduv, siis dialüüsist tõenäoliselt abi ei ole.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal (<2% suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniini-angiotensiinisüsteemi toimivad ained; reniini inhibiitorid; ATC-kood: C09XA54

Rasitrio kombineerib kolme antihüpertensiivset ühendit, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide vererõhu kontrolli all hoidmiseks: aliskireen kuulub otsese toimega reniini inhibiitorite klassi, amlodipiin kaltsiumikanali blokaatorite klassi ja hüdroklorotiasiid tiasiiddiureetikumide klassi. Kombineeritud kasutamisel annab reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi, kaltsiumikanali kaudu vahendatud vasodilatatsiooni ja naatriumkloriidi ekskretsiooni pärssimine tulemuseks suurema vererõhu languse kui vastavad kaksikkombinatsioonid.

### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Hüpertensioonivõetel patsientidel andis Rasitrio manustamine üks kord ööpäevas annusest sõltuva kliiniliselt olulise vähenemise nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu osas, kusjuures toime püsis kogu 24-tunnise annustamisintervalli jooksul. Rasitrio puhul täheldati ulatuslikumat vererõhu langust kui mis tahes kaksikkombinatsiooni puhul, kusjuures vererõhku mõõdeti 24-tunnise ambulatoorse vererõhumonitooringu kestel iga tund, sh varastel hommikutundidel.

Rasitrio-ga viidi läbi topeltpime randomiseeritud ja aktiivkontrolliga uuring. Uuringust võttis osa 1181 patsienti, kellest 773 olid uuringu alguses mõõduka hüpertensiooniga (msSBP 160...180 mmHg) ja 408 raske hüpertensiooniga (msSBP >180 mmHg). Suur hulk patsiente olid ülekaalulised (49%), enam kui 14%-l kõigist patsientidest oli suhkurtõbi. Topeltpimeda ravi esimese nelja nädala jooksul tarvitasid patsiendid kas aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi (HCTZ) kolmikkombinatsiooni annuses 150/5/12,5 mg (N = 308) või aliskireeni/HCTZ (150/12,5 mg, N = 295), aliskireeni/amlodipiini (150/5 mg, N = 282) ja amlodipiini/HCTZ (5/12,5 mg, N = 295) kaksikkombinatsioone. Nelja nädala möödudes suurendati patsientide raviannuseid täiendavaks neljaks topeltpimeda ravi nädalaks: aliskireen/amlodipiin/HCTZ 200/10/25 mg, aliskireen/HCTZ 300/25 mg, aliskireen/amlodipiin 300/10 mg ja amlodipiin/HCTZ 10/25 mg.

Selles uuringus põhjustas Rasitrio annuses 300/10/25 mg uuringu algusega võrreldes mõõduka kuni raske hüpertensiooniga patsientidel statistiliselt olulise vererõhu languse (süstoolne/diastoolne vererõhk) – 37,9/20,6 mmHg võrrelduna 31,4/18,0 mmHg aliskireeni/amlodipiini (300/10 mg) kombinatsiooni puhul, 28,0/14,3 mmHg aliskireeni/hüdroklorotiasiidi (300/25 mg) kombinatsiooni puhul ja 30,8/17,0 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiidi (10/25 mg) kombinatsiooni puhul. Raske hüpertensiooniga (SBP  $\geq$ 180 mmHg) patsientidel oli vererõhu langus uuringu algusega võrreldes Rasitrio-l 49,5/22,5 mmHg ning kaksikkombinatsioonidest aliskireenil/amlodipiinil (300/10 mg) 38,1/17,6 mmHg, aliskireenil/hüdroklorotiasiidil (300/25 mg) 33,2/14,3 mmHg ja amlodipiinil/hüdroklorotiasiidil (10/25 mg) 39,9/17,8 mmHg. 558 patsiendiga alarühmas, milles 65-aastased ja vanemad patsiendid olid vähe esindatud ja 75-aastased ja vanemad patsiendid olid väga vähe esindatud, põhjustas aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi (300/10/25 mg) kombinatsioon süstoolse/diastoolse vererõhu languse – 39,7/21,1 mmHg võrrelduna 31,3/18,74 mmHg aliskireeni/amlodipiini (300/10 mg) kombinatsiooni puhul, 25,5/12,5 mmHg aliskireeni/hüdroklorotiasiidi (300/25 mg) kombinatsiooni puhul ja 29,2/16,4 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni (10/25 mg) puhul (alarühm hõlmas patsiente, kellel ei esinenud ebatüüpilisi näite, defineeritud kui süstoolse vererõhu näidu (SBP) erinevus  $\geq$ 10 mmHg uuringu algusest või lõpust). Rasitrio toime oli täheldatav juba ühe nädala möödumisel ravi algusest. Mõõduka kuni raske hüpertensiooniga patsientidel oli vererõhku langetav toime sõltumatu vanusest, soost, rassist, kehamassiindeksist ja ülekaalulisusega seotud häiretest (metaboolne sündroom ja diabeet).

Rasitrio kasutamist seostati plasma reniini aktiivsuse (PRA) vähenemisega (–34%) võrreldes algtasemega, samas kui amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni puhul see näitaja suurenes (PRA +170%). PRA-le erineva mõju kliiniline tähtsus on praegu teadmata.

Avatud ohutusuuringus kestusega 28...54 nädalat mõõdeti efektiivsust teisese tulemusnäitajana ning 28...54 nädalat kestnud ravi tulemusena langetas Rasitrio (annuses 300/10/25 mg) keskmisi vererõhuväärtusi (süstoolse/diastoolse) 37,3/21,8 mmHg võrra. Rasitrio efektiivsus püsis ühe aasta jooksul ja ravitoime nõrgenemise kohta mingeid tõendeid ei leitud.

Eakatel patsientidel läbi viidud randomiseeritud topeltpimedes ja aktiivkontrolliga 36-nädalases uuringus, kus varasema aliskireeni/HCTZ 300/25 mg raviga ei olnud saavutatud piisavat vererõhu langust (SBP  $\geq$ 140 mmHg), täheldati Rasitrio 300/10/25 mg annusega 36 ravinädala järel kliiniliselt olulist vererõhu langust (mSSBP/msDBP 15,0/8,6 mmHg 22. nädalal, langus 36. nädalaks 30,8/14,1 mmHg).

Läbi viidud kliinilistes uuringutes on Rasitrio-t manustatud rohkem kui 1155 patsiendile, sh 182 patsiendile veel ühe või enama aasta jooksul. Ravi ajal Rasitrio annustega kuni 300 mg/10 mg/25 mg oli üldine kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane vastavate kaksikkombinatsioonide manustamisel täheldatuga, v.a sümptomaatiline hüpotensioon. Hüpotensiooniga potentsiaalselt seotud mis tahes kõrvaltoimete esinemissagedus oli lühiajalises kontrollitud uuringus Rasitrio puhul 4,9% ja kaksikkombinatsioonide puhul kuni 3,7%. Patsientidel vanuses 65 ja enam eluaastat oli esinemissageduseks Rasitrio puhul 10,2% ja kaksikkombinatsioonidega 5,4%.

Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud soost, vanusest (välja arvatud sümptomaatiline hüpotensioon), kehamassiindeksist, rassist ega etnilisest kuuluvusest. Kõrvalnähud on tavaliselt olnud kerge ja mööduva iseloomuga. Üle 75-aastaste või oluliste kaasuvate kardiovaskulaarsete haigustega patsientide kohta käivad ohutusandmed on äärmiselt piiratud. Kliiniliste kõrvaltoimete tõttu tuli ravi katkestada 3,6%-l Rasitrio-t saanud patsientidest, vastav näitaja oli aliskireeni/amlodipiini rühmas 2,4%, aliskireeni/hüdroklorotiasiidi rühmas 0,7% ja amlodipiini/hüdroklorotiasiidi rühmas 2,7%.

### Aliskireen

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi (RAAS) aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ning vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS-i inhibeerivad ained [angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorite blokaatorid (ARB)] põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorset suurenemist, väheneb hüpertensiivsetel patsientidel aliskireenravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Sarnast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Praegusel ajal pole teada PRA'le erineva mõju kliiniline tähtsus.

### *Hüpertensioon*

Hüpertensiivsetel patsientidel viis aliskireeni 150 mg ja 300 mg annuste üks kord ööpäevas manustamine nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (kasuliku toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli diastoolse vererõhu maksimaalse ja minimaalse languse keskmine suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Antihüpertensiivne toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest. Aliskireeni kasutamist on uuritud 1864-l 65-aastaselt ja vanemal patsiendil ning 426-l 75-aastaselt ja vanemal patsiendil.

Aliskireeni monoterapia uuringutes on täheldatud teiste antihüpertensiivsete ravimite rühmadega (sh teatud AKE inhibiitorid ja ARB) võrreldavat vererõhku langetavat toimet. Diureetikumiga (hüdroklorotasiid, HCTZ) võrreldes langetas aliskireeni 300 mg annus süstoolset/diastoolset vererõhku 17,0/12,3 mmHg võrra, võrreldes langusega 14,4/10,5 mmHg võrra HCTZ 25 mg toimel 12 ravinädala möödudes.

Kombinatsioonravi uuringud on olemas aliskireeni lisamisel hüdroklorotasiidile (diureetikum), amlodipiinile (kaltsiumikanali blokaator) ja atenoolile (beetablokaator). Need kombinatsioonid olid hästi talutavad. Hüdroklorotasiidile lisamisel kutsus aliskireen esile aditiivse vererõhku langetava toime.

Aliskireenil põhinenud ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilipõhise raviga 9 kuud kestnud samaväärsusuuringus 901-l essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil ( $\geq 65$  aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotasiidi (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas

vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas raviõlas oli talutavus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel geriaatrilisel patsiendil vanuses 65 eluaastat ja rohkem ning geriaatrilisel patsiendil vanuses 75 eluaastat ja rohkem (30%), alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurused aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kasutamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist või toimet pulsisagedusele. Ülemäärast vererõhu langust täheldati aeg-ajalt (0,1%) tüsistumata hüpertensiooniga patsientidel, kes said aliskireeni monoterapiana. Hüpotensioon tekkis aeg-ajalt (<1%) ka kombinatsioonravi puhul teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järkjärgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

Lisaks ei täheldatud 36-nädalases uuringus, kus osales 820 isheemilise vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsienti, vasaku vatsakese remodelleerumise muutusi, mida hinnati vasaku vatsakese lõppüstoolse mahu järgi aliskireeni kasutamisel võrreldes platseboga lisaks foonravile.

Kardiovaskulaarse suremuse, südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise, korduva südamelihase infarkti, insuldi ja elustatud äkksurma kombineeritud esinemissagedused olid sarnased aliskireeni grupis ja platsebogrupis. Kuid aliskireeni saavatel patsientidel oli platsebogrupiga võrreldes oluliselt suurem hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renaalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) koos või ilma kardiovaskulaarhaigusega. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireen 300 mg platseboga lisamisel standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määraks 1,11 platsebo kasuks (95% Usaldusintervall: 1,00, 1,23, 2-poolne p=0,05). Lisaks märgati platseboga võrreldes aliskireeni puhul kõrvaltoimete esinemise tõusu (37,9% vs. 30,2%). Eriti olid suurenenud neerufunktsiooni häirete (14,0% vs. 12,1%), hüperkaleemia (38,9% vs. 28,8%), hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimete (19,7% vs. 16,2%) ja rabanduse (komisjoni poolt hinnatud tulemusnäitaja) (3,4% vs. 2,6%) esinemine. Rabandust esines rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

Aliskireeni toime suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele on praegu teadmata.

Andmed aliskireeni pikaajalise tõhususe kohta südamepuudulikkusega patsientidel hetkel puuduvad (vt lõik 4.4).

#### *Südame elektrofüsioloogia*

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseboga ja aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus kasutati standardset ja Holter-elektrokardiograafiat, ei teatatud ühestki toimest QT intervallile.



## Amlodipiin

Rasitrio amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame- ja veresoonte silelihaskudedesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeersetes veresoontes vastupanu kui langeb vererõhk. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihüdropüridiini kui mitte-dihüdropüridiini seondumiskohtadega.

Südamelihase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumiioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ionikanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensioonilistel patsientidel väheneb amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

Nagu ka teiste kaltsiumikanali blokaatorite puhul, on puhkeolekus ja koormusel mõõdetud südamefunktsiooni hemodünaamilised näitajad amlodipiiniga ravitud normaalse vatsakeste funktsiooniga patsientidel üldjuhul näidanud südameindeksi vähest suurenemist ilma olulise mõjuta  $dP/dt$ -le või vasaku vatsakese lõppdiastoolsele rõhule või mahule. Hemodünaamika uuringutes ei ole amlodipiinil negatiivset inotroopset toimet, kui seda manustada terapeutilistes annustes tervetele loomadele ja inimestele (isegi koos beetablokaatoritega manustamisel inimestele).

Amlodipiin ei muuda tervetel loomadel ega inimestel sinuatriaalsõlme funktsiooni või atrioventrikulaarset ülejuhet. Kliinilistes uuringutes, kus amlodipiini manustati koos beetablokaatoritega hüpertensiooni või stenokardiaga patsientidele, ei täheldatud elektrokardiograafiliste näitajate muutusi.

Amlodipiin on näidanud soodsaid kliinilisi toimeid kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud koronaararterite haigusega patsientidel.

### *Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel*

Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, peaks kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidele manustama ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

### *Kasutamine hüpertensiooniga patsientidel*

Viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks antihüpertenstiivse ja lipiide langetava ravi uuringuks (ALLHAT), et võrrelda uuemaid medikamentoosseid ravimeetodeid: amlodipiin 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriil 10...40 mg ööpäevas (AKE-inhibiitor) esmavaliku ravina võrreldes tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 aastat ja rohkem ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel oli vähemalt üks südamepõrgarteritõve lisariskitegur, mille hulka kuuluvad eelnev müokardiinfarkt või -insult (>6 kuud enne uuringusse kaasamist) või dokumenteeritud muu ateroskleroosiline südame-veresoonkonna haigus (kokku 51,5%), 2. tüüpi diabeet (36,1%), kõrge tihedusega lipoproteiin kolesterool <35 mg/dl või <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammi või ehkardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine käesoleval hetkel (21,9%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli surmaga lõppev südamepärargariteritõbi või mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti kombinatsioon. Puudus oluline erinevus esmases tulemusnäitajas amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: riskide suhe (RR) 0,98, 95% usaldusintervall (0,90...1,07),  $p = 0,65$ . Teiste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga [10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% usaldusintervall (1,25...1,52),  $p < 0,001$ ]. Kuid puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96. 95% usaldusintervall (0,89...1,02),  $p = 0,20$ .

### Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses torukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  sümporteri inhibeerimise, konkureerides  $\text{Cl}^-$  saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Rasitrio-ga läbiviidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta essentsiaalse hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiid kombinatsioon

Pärast aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiid sisaldava fikseeritud kombinatsiooniga tableti suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne plasmakontsentratsioon 1...2 tunni jooksul, amlodipiinil 8 tunni jooksul ja hüdroklorotiasiidil 2...3 tunni jooksul. Aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiid imendumise kiirus ja ulatus on fikseeritud kombinatsiooniga tableti manustamisel sarnane individuaalsete ravimvormide puhul täheldatuga.

Toidu mõju uuringus, kus kasutati standardset suure rasvasisaldusega toitu koos 300/10/25 mg fikseeritud kombinatsiooniga tabletiga, näidati, et toit vähendas aliskireeni imendumise kiirust ja ulatust fikseeritud kombinatsioonist samamoodi nagu aliskireeni monoterapia korral. Toit ei mõjutanud fikseeritud kombinatsioonis sisalduva amlodipiini ega hüdroklorotiasiid farmakokineetikat.

### Aliskireen

#### *Imendumine*

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2...3%. Suure rasvasisaldusega toit vähendab  $C_{\max}$  ja AUC väärtusi vastavalt 85% ja 70% võrra. Püsikontsentratsioonil vähendavad madala rasvasisaldusega toidud hüpertensiivsetel patsientidel  $C_{\max}$  76% ja  $\text{AUC}_{0-\text{tau}}$  67% võrra. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

#### *Jaotumine*

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

#### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (78%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest koguanusest metaboliseeritakse.

Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenooset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

#### *Lineaarsus*

Aliskireeni ekspositsioon suureneb ebaproportsionaalselt annuse suurenedes. Pärast üksikannuse manustamist vahemikus 75...600 mg, on annuse kahekordse suurendamise tulemusena AUC ja  $C_{max}$  vastavalt ~2,3 ja 2,6 kordsed. Püsikontsentratsiooni faasis võib mitte-lineaarsus veelgi enam väljenduda. Lineaarsusest kõrvalekaldumise mehhanisme pole kindlaks tehtud. Võimalikuks mehhanismiks on transporterite küllastumine imendumiskohas või maksa-sapi kliirensi teedes.

#### *Lapsed*

Aliskireeni farmakokineetikauuringus, mis viidi läbi 39-1 hüpertensiooniga lapsel (vanuses 6-17 aastat), kes said aliskireeni graanulitena annuses 2 mg/kg või 6 mg/kg ööpäevas (3,125 mg tablett), olid farmaokineetika näitajad sarnased täiskasvanute omadega. Olemasolevate andmete põhjal vanus, kehakaal või sugu ei mõjuta oluliselt aliskireeni süsteemset ekspositsiooni (vt lõik 4.2).

#### Amlodipiin

##### *Imendumine*

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

##### *Jaotumine*

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et hüpertensiivsetel patsientidel on ligikaudu 97,5% ringlevast ravimist seondunud plasmavalkudega.

##### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Amlodipiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult (umbes 90%) inaktiivseteks metaboliitideks, 10% lähteühendist ja 60% metaboliitidest eritub uriiniga.

Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8 päevast manustamist.

##### *Lineaarsus*

Terapeutilises annusevahemikus 5 mg ja 10 mg on amlodipiinil lineaarne farmakokineetika.

#### Hüdroklorotiasiid

##### *Imendumine*

Suukaudse annuse manustamise järgselt on hüdroklorotiasiidi imendumine kiire ( $T_{max}$  umbes 2 tundi).

Toidu mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele on minimaalse kliinilise tähtsusega kui üldse. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70%.

##### *Jaotumine*

Jaotusruumala on 4...8 l/kg. Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selle sisaldus on ligikaudu kolm korda suurem kui plasmas.

##### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Hüdroklorotiasiid eritub peamiselt muutumatul kujul. Hüdroklorotiasiidi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on 6...15 tundi terminaalsetes eliminatsioonifaasis. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ning üks kord päevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Üle 95% imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.

### *Lineaarsus*

Terapeutilises vahemikus on keskmise AUC suurenemine lineaarne ja proportsionaalne annusega.

### Patsientide erirühmad

Rasitrio on efektiivne, üks kord ööpäevas manustatav hüpertensioonivastane ravim täiskasvanutele hoolimata soost, vanusest, kehamassiindeksist ja etnilisest kuuluvusest.

### *Neerukahjustus*

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Rasitrio vastunäidustatud anuuria või raske neerukahjustusega patsientidel (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.3). Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Aliskireeni farmakokineetikat on uuritud patsientidel, kellel on erineva raskusega neerupuudulikkus. Aliskireeni suhtelised AUC ja C<sub>max</sub> olid neerukahjustusega patsientidel 0,8...2 korda suuremad kui tervetel inimestel pärast ühekordse annuse manustamist ja püsikontsentratsiooni faasis. Täheldatud muutused ei olnud aga korrelatsioonis neerukahjustuse raskusega. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja aliskireeni algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Aliskireeni ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Aliskireeni samaaegne kasutamine koos ARB-ide või ACE inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.3).

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste muutustega aliskireeni farmakokineetikas (C<sub>max</sub> vähem kui 1,2 kordne muutus; AUC kuni 1,6 kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutnud oluliselt aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika.

Nagu on oodata peaaegu täielikult neerude kaudu erituvat ravimi puhul, on neerufunktsioonil märkimisväärne mõju hüdroklorotiasiidi kineetikale. Neerukahjustuse esinemisel suurenevad hüdroklorotiasiidi keskmised maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja AUC väärtused ning väheneb ravimi uriiniga eritumise kiirus. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral on märgatud hüdroklorotiasiidi AUC 3-kordset suurenemist. Raske neerukahjustusega patsientidel on märgatud AUC 8-kordset suurenemist.

### *Maksakahjustus*

Rasitrio on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Kerge kuni raske maksahaigusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika. Seetõttu ei ole kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel vaja aliskireeni algannust muuta.

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Seetõttu tuleb maksakahjustusega patsiente ravida ettevaatusega.

### *Geriaatrilised patsiendid*

Rasitrio süsteemse toime kohta geriaatrilistel patsientidel andmed puuduvad. Geriaatrilistel inimestel (>65 eluaasta) on aliskireeni AUC eraldi manustamise korral 50% kõrgem kui noortel. Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on eakatel ja noorematel patsientidel ühesugune. Geriaatrilistel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens olema vähenenud, mistõttu suureneb nii AUC kui ka eliminatsiooni poolväärtusaeg. Seetõttu on vajalik eriline ettevaatus Rasitrio manustamisel 65-aastastele ja vanematele patsientidele ja ülim ettevaatus manustamisel 75-aastastele

ja vanematele patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes. Spetsiifilised andmed hüdroklorotiasiidi toime kohta eakatel patsientidel puuduvad.

#### *Lapsed (vanus alla 18 aasta)*

Rasitrio farmakokineetikat ei ole uuritud. Populatsiooni farmakokineetika uuring viidi läbi 74-l hüpertensiooniga lapsel vanuses 1 kuni 17 aastat (34 patsienti olid vanuses 6 kuni 12 aastat ja 28 patsienti vanuses 13 kuni 17 aastat), kes said amlodipiini annuses 1,25 kuni 20 mg üks või kaks korda päevas. Lastel vanuses 6 kuni 12 aastat ja noorukitel vanuses 13 kuni 17 aastat oli tüüpiline suukaudne kliirens (CL/F) meessoost patsientidel vastavalt 22,5 ja 27,4 l/h ning naissoost patsientidel vastavalt 16,4 ja 21,3 l/h. Ekspositsioonis oli märgatav oli suur patsientidevaheline variaabelsus. Andmed alla 6 aasta vanuste laste kohta on limiteeritud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Rasitrio mittekliinilisi toksikoloogilisi uuringuid eraldi läbi viidud ei ole, sest need uuringud on varem toimunud individuaalsete komponentidega.

Aliskireeni/hüdroklorotiasiidi ja aliskireeni/amlodipiini kombinatsioonide toksilisuse profiile on hästi iseloomustatud prekliinilistes uuringutes. Rotid talusid mõlemat kombinatsiooni üldiselt hästi. 2...13 nädalat kestnud suukaudse toksilisuse uuringutest saadud tulemused olid kooskõlas üksikkomponentide kohta käivate andmetega.

#### Aliskireen

Kartsinogeenset potentsiaali on hinnatud 2-aastasest uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Kartsinogeenset toimet ei leitud. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsoole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil on teadaolev ärritav toime, tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus 300 mg annuse manustamisel saadud ohutuspiirid olid 9...11 korda suuremad väljaheite kontsentratsioonide või 6 korda suuremad limaskesta kontsentratsioonide põhjal, mis saavutati annusega 250 mg/kg ööpäevas rottide kartsinogeensusuuringus.

Aliskireenil ei olnud mutageenset toimet *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse uuringutes. Uuringud hõlmasid *in vitro* analüüse bakteri- ja imetajarakkudega ning *in vivo* uuringuid rottidel.

Aliskireeni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnenud toksilist toimet embrüole/lootele või teratogeenset toimet annuste puhul kuni 600 mg/kg ööpäevas rottidel või 100 mg/kg ööpäevas küülikutel. Fertiilsust, prenataalset arengut ja postnataalset arengut ei mõjutanud rottidel annused kuni 250 mg/kg ööpäevas. Rottidele ja küülikutele manustatud annused viisid vastavalt 1...4 ja 5 korda suuremate süsteemse ekspositsiooni väärtuste saavutamiseni võrreldes inimesele soovitatava maksimaalse annusega (300 mg).

Farmakoloogilised ohutusuurinud ei näidanud ühtki kõrvaltoimet närvi-, hingamis- või kardiovaskulaarfunktsioonidele. Toimed loomadel korduva annusega toksilisuse uuringutes olid kooskõlas teadaoleva lokaalse ärritava toimega või aliskireeni oodatava farmakoloogilise toimega.

#### Amlodipiin

Amlodipiini ohutusandmed on hästi selgitatud nii kliiniliselt kui ka mittekliiniliselt.

#### *Reproduktiivtoksikoloogia*

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktsiooni uuringutes ilmnisid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) sünnituse edasilükkumine, sünnitustegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

### *Fertiilsuse vähenemine*

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne\* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m<sup>2</sup> kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesülaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti spermide tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

### *Kartsinogenees, mutagenees*

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnenud mingisuguseid kartsinogeneensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m<sup>2</sup> alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem\*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimiga seotud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

\* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

### Hüdroklorotiasiid

Prekliinilised hindamised, et toetada hüdroklorotiasiidi manustamist inimestele, hõlmasid *in vitro* genotoksilisuse uuringuid ning reproduktsioonitoksilisuse ja kartsinogeneensuse uuringuid närilistel. Hüdroklorotiasiidi kohta on saadud ulatuslikke andmeid, mida kajastatakse vastavates lõikudes.

Mõlemast soost hiirte ja rottidega läbi viidud uuringutes, kus loomadele manustati toiduga hüdroklorotiasiidi annustes vastavalt kuni 100 ja 4 mg/kg ööpäevas enne paaritumist ja tiinuse kestel, ei täheldatud kahjulikke toimeid fertiilsusele. Need hiirtele ja rottidele manustatud hüdroklorotiasiidi annused peegeldavad vastavalt 19- ja 1,5-kordset inimesele maksimaalselt soovitatavat annust mg/m<sup>2</sup> põhjal. (Arvutuste käigus on aluseks võetud suukaudne annus 25 mg ööpäevas ja patsient kehakaaluga 60 kg.)

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti südamik

Mikrokristalne tselluloos

Krospovidoon

Povidoon

Magneesiumstearaat

Kolloidne veevaba räni

#### Kate

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Makrogool

Talk

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu kalenderblistrid  
2 aastat

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu blistrid  
2 aastat

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblistrid:  
18 kuud

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu kalenderblistrid  
Üksikpakend sisaldab 14, 28, 56, 98 tabletti

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu blistrid  
Üksikpakend sisaldab 30, 90 tabletti  
Üheannuseline pakend (perforeeritud üheannuseline blister), mis sisaldab 56x1 tabletti  
Üheannuselised mitmikpakendid (perforeeritud üheannuseline blister) sisaldab 98x1 tablett  
(2 pakendit, mis sisaldavad 49x1 tabletti)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblistrid:  
Üksikpakend sisaldab 14, 28, 56 tabletti  
Mitmikpakendid sisaldavad 98 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/025-036

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. november 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>



## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina), 10 mg amlodipiini (besülaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Helepunane, kumer, ovaalne, viltulõigatud äärte ja õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele poolele on pressitud „UIU” ning teisele „NVR”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Rasitrio on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni asendusravina täiskasvanud patsientidele, kellel samal ajal manustatud aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi tagavad piisava vererõhu languse annustes, nagu kombinatsioonpreparaadis sisalduvates annustes.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Rasitrio soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi eraldi tablettidena samal kellaajal kasutavad patsiendid võib üle viia fikseeritud kombinatsiooniga Rasitrio tabletile, mis sisaldab samu koostisaineid samades annustes.

Fikseeritud annustega kombinatsiooni on lubatud kasutada alles pärast seda, kui samal ajal manustatavate üksikkoostisainetega on annuse tiitrimise järel saavutatud stabiilne toime. Annus tuleb määrata individuaalselt ning kohandada seda patsiendi kliinilise ravivastuse alusel.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad patsiendid vanuses 65 aastat ja rohkem*

On tõendeid hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimete riski tõusuks 65-aastastel või vanematel patsientidel, keda on ravitud Rasitrio-ga. Seetõttu tuleb olla eriti tähelepanelik, kui Rasitrio-t manustatakse 65-aastastele või vanematele patsientidele.

Aliskireeni soovitatav algannus sellel patsientide rühmal on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

##### *Eakad patsiendid vanuses 75 aastat ja rohkem*

Andmed Rasitrio kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on piiratud (vt lõik 5.2). Rasitrio kasutamine 75-aastastel või vanematel patsientidel peab olema piiratud patsientidega, kellel vererõhu kontroll on saavutatud aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegsel

manustamisel ilma kaasnevate probleemideta, eriti hüpotensioonita. On vajalik ülim ettevaatus, sealhulgas sagedasem vererõhu jälgimine (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) vastavalt 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ja 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Rasitrio vastunäidustatud anuuriaga patsientidel ja raske neerukahjustusega patsientidel (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Rasitrio samaaegne kasutamine koos angiotensiin II retseptori blokaatorite (ARB) või angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Rasitrio on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleb olla Rasitrio manustamisega ettevaatlik. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide jaoks ei ole amlodipiini annustamisoovitusi kehtestatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Lapsed*

Rasitrio ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos väheses veega. Rasitrio-t tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Rasitrio-t ei tohi võtta koos greipfruudimahhaga (vt lõik 4.5).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes, teiste dihhüdropüridiini derivaatide või teiste sulfoonamiidi derivaatide suhtes.
- Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.6).
- Anuuria.
- Raske neerukahjustus (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Hüponatreemia, hüperkaltseemia, sümptomaatiline hüperurikeemia ja refraktaarne hüpokaleemia.
- Raske maksakahjustus.
- Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Aliskireeni samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).
- Raske hüpotensioon.
- Šokk (sh kardiogeenne šokk).
- Vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt raske aordistenoos).
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Üldine

Raske ja püsiva kõhulahtisuse tekkimisel tuleb ravi Rasitrio-ga katkestada (vt lõik 4.8).

Nagu kõikide antihüpertensiivsete ravimite puhul, võib ülemäärane vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insuldi teket.

Sümptomaatilist hüpotensiooni esines tüsistumata hüpertensiooni foonil Rasitrio-ga ravi saanud patsientidel sagedamini kui nendel, keda raviti aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hüdroklorotiasiidi või amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kaksikkombinatsioonidega.

Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes võivad tekkida suurema tõenäosusega allergia ja bronhiaalastmaga patsientidel.

##### Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi ajal ei ole kindlaks tehtud.

##### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Riskirühma patsientidel on teatatud hüpotensiooni, sünkoobi, rabanduse, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni muutuste juhtumitest (sealhulgas akuutne neerupuudulikkus). Eriti kui on kombineeritud seda süsteemi mõjutavaid ravimeid (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad aliskireeni ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori (AKE inhibiitori) või angiotensiin II retseptori blokaatori (ARB) kasutamise soovitav. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, tuleb jälgida vererõhku, neerufunktsiooni ja elektrolüüte.

Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vt lõik 4.3).

##### Geriaatrilised patsiendid vanuses 65 eluaastat ja rohkem

Rasitrio manustamisel patsientidele vanuses 65 eluaastat või rohkem tuleb olla eriti ettevaatlik. Sümptomaatilist hüpotensiooni esines tüsistumata hüpertensiooni foonil Rasitrio-ga ravi saanud patsientidel sagedamini kui nendel, keda raviti aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hüdroklorotiasiidi või amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kaksikkombinatsioonidega. Patsiendid vanuses 65 eluaastat või rohkem on ravi järel Rasitrio-ga vastuvõtlikumad hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimetele (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

##### Geriaatrilised patsiendid vanuses 75 eluaastat ja rohkem

Efektiivsus- ja ohutusandmed Rasitrio kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on väga piiratud. On vajalik eriline ettevaatus, sealhulgas sagedasem vererõhu jälgimine (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

##### Südamepuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientidel tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini, kasutada ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

Rasitrio puhul puuduvad andmed kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse kohta südamepuudulikkusega patsientidel (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kellel südamepuudulikkust ravitakse furosemiidi või torasemiidiga, tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

### Sümptomaatilise hüpotensiooni risk

Rasitrio-ga ravi alustamise järgselt võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon järgmistel juhtudel:

- Väljendunud vedelikuvaeguse või naatriumivaegusega patsiendid (nt patsiendid, kes saavad suuri diureetikumi annuseid)
- Aliskireeni ja teiste RAASi mõjutavate ainete kooskasutamine.

Vedeliku- või naatriumivaegus tuleb korrigeerida enne Rasitrio manustamist või tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise all.

### Elektrolüütide tasakaaluhäired

Ravi Rasitrio-ga tohib alustada ainult pärast hüpokaleemia ja samaaegse hüpomagneseemia korrigeerimist. Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüpokaleemia esmase avaldumise või olemasoleva hüpokaleemia süvenemiseni. Tiasiiddiureetikume tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevate haigusseisunditega kaasneb suurenenud kaaliumikadu, näitaks soolakaotusega seotud nefropaatiad ja prerenaalne (kardiogeenne) neerufunktsiooni kahjustus. Kui hüpokaleemia tekib ravi ajal hüdroklorotiasiidiga, tuleb Rasitrio kasutamine katkestada kuni kaaliumitaseme stabiliseerumiseni.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib tekkida hüpokaleemia. Hüpokaleemia risk on suurem patsientidel, kellel esineb maksatsirroos, kiire diurees, kes ei saa suu kaudu piisavalt elektrolüüte ja kes saavad samaaegset ravi kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Vastupidi on turuletulekujärgselt aliskireeniga täheldatud kaaliumitaseme tõusu seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete või mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd). Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis AKE inhibiitorite või ARB-idega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 4.8).

Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüponatreemia ja hüpokloreemilise alkaloosi esmase avaldumise või olemasoleva hüponatreemia süvenemiseni. Täheldatud on hüponatreemiat, millega kaasnevad neuroloogilised sümptomid (iiveldus, süvenev desorientatsioon, apaatia). Ravi hüdroklorotiasiidiga tohib alustada ainult pärast eelneva hüponatreemia korrigeerimist. Juhul kui ravi ajal Rasitrio-ga tekib raske või äkiline hüponatreemia, tuleb ravi katkestada kuni hüponatreemia normaliseerumiseni.

Kõiki tiasiiddiureetikume saavaid patsiente tuleb perioodiliselt jälgida elektrolüütide (eriti kaaliumi, naatriumi ja magneesiumi) tasakaalu häirete suhtes.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kergest suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Rasitrio on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Rasitrio-ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidide kasutamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

Puuduvad tõendid selle kohta, et Rasitrio vähendaks või ennetaks diureetikumidest põhjustatud hüponatreemiat. Kloriidivaegus on tavaliselt kerge ega vaja enamasti ravi.

### Neerukahjustus ja neerusiirdamine

Tiasiiddiureetikumid võivad kroonilise neeruhaigusega patsientidel põhjustada asoteemiat. Kui Rasitrio-t kasutatakse neerukahjustusega patsientidel, on soovitatav seerumi elektrolüütide, sealhulgas kaaliumi-, kreatiniini- ja kusi-happe taseme perioodiline jälgimine. Puuduvad andmed hüpertensiooniga patsientide kohta, kellel on raske neerukahjustus (seerumi kreatiniinisaldus  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  või  $1,70 \text{ mg/dl}$  naistel ja  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  või  $2,00 \text{ mg/dl}$  meestel ja/või glomerulaarfiltratsiooni (GFR) kiirus  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), anamneesis dialüüs, nefrootiline

sündroom või renovaskulaarne hüpertensioon. Rasitrio on vastunäidustatud hüpertensiooni ja raske neerukahjustusega (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) või anuuriaga patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.3). Annust ei ole vaja muuta kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel.

Nagu teiste RAAS-i mõjutavate ravimite puhul, tuleb ka Rasitrio manustamisega olla ettevaatlik, kui samal ajal esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüpovolemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Aliskireeni ja AKE inhibiitorite või ARB-ide samaaegne kasutamine on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmine koheselt lõpetada.

Puudub Rasitrio manustamiskogemus patsientidel, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine, mistõttu tuleb nendel patsientidel olla ravimi kasutamisega ettevaatlik.

#### Maksakahjustus

Rasitrio on vastunäidustatud hüpertensiooni ja raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Rasitrio manustamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; soovituslikke annuseid ei ole kindlaks määratud.

#### Aordi- ja mitraalstenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, peab amlodipiini kasutamisel aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientidel olema eriti ettevaatlik.

#### Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiidid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihappe sisalduse suurenemist seerumis. Rasitrio ravi ajal võib diabeediga patsientidel olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimite annuseid. Rasitrio kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga patsientidel (vt lõik 4.3).

Hüdroklorotiasiidid sisalduse tõttu on Rasitrio vastunäidustatud sümptomaatilise hüperurikeemia korral (vt lõik 4.3). Hüdroklorotiasiidid toimele võib suurendada kusihappe sisaldus seerumis selle aeglustunud kliirensi tõttu, mille tagajärjel võib tekkida või süveneda hüperurikeemia, samuti võib see tundlikel patsientidel vallandada podagra.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Rasitrio on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Rasitrio-ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

#### Neeruarteri stenoos

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Rasitrio kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi mõjutavate ravimite puhul, on ka aliskireeniga ravitud neeruarteri stenoosiga patsientidel suurenenud risk neerupuudulikkuse, sh akuutse neerupuudulikkuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

### Anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem

Turuletulekujärgselt on aliskireenravi ajal teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo-, huulte, kõri- ja/või keeleturse).

Mitmel sellisel patsiendil oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate teiste ravimpreparaatide, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega (vt lõik 4.8).

Eriiline ettevaatlikkus on vajalik patsientide puhul, kellel on eelsoodumus ülitundlikkusele.

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Anafülaktilise reaktsiooni või angioödeemi tekkimisel tuleb Rasitrio kasutamine kohe lõpetada ning alustada asjakohast ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Patsiente tuleb informeerida vajadusest teatada arstile kõikidest allergilisele reaktsioonile viitavatest sümptomitest, eriti hingamis- või neelamisraskustest, näo-, jäsemete, silmade, huulte või keeletursest. Keele, häälepilu või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

### Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib Rasitrio ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

### Äge suletud nurga glaukoom

Hüdroklorotiasiidi (sulfoonamiid) on seostatud idiosünkraatilise reaktsiooniga, mille tagajärjel tekib äge mööduv müoopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomite hulka kuuluvad äge nägemisteravuse langus või silmavalu, mis tüüpiliselt tekivad tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Kui äge suletud nurga glaukoom jääb ravita, võib see viia püsiva nägemise kaotuseni. Esmase ravina tuleb hüdroklorotiasiidi kasutamine võimalikult kiiresti lõpetada. Kui silmasisest rõhku ei saada kontrolli alla, võib olla vaja kohest medikamentooset või kirurgilist ravi. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskiteguriteks võivad olla anamneesis esinev allergia sulfoonamiidide või penitsilliini suhtes.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teave Rasitrio koostoimete kohta

Hüpertensiooniga patsientidel läbi viidud farmakokineetilise populatsioonianalüüsi tulemusena kliiniliselt olulisi muutusi aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi püsikontsentratsiooni (AUC) ega  $C_{max}$ -i osas vastavate kaksikravidega võrreldes ei täheldatud.

*Kaaliumitaset mõjutavad ravimid:* Hüdroklorotiasiidi kaaliumisisaldust vähendavat toimet nõrgendab aliskireeni kaaliumisäästev toime. Samas tugevdavad hüdroklorotiasiidi seerumi kaaliumisisaldust vähendavat toimet teised ravimid, mis on seotud kaaliumi kaotuse ja hüpokaleemiaga (nt teised kaliureetilised diureetikumid, kortikosteroidid, lahtistid, adrenokortikotroopne hormoon (AKTH), amfoteritsiin, karbenoksoloon, penitsilliin G, salitsüülhappe derivaadid). Vastupidiselt võib

samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega, MSPVAdega või teiste ainetega, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) viia kaaliumisisalduse suurenemiseni seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainetega samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ning ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

*Ravimid, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused:* Regulaarset seerumi kaaliumisisalduse jälgimist soovitatakse juhul, kui Rasitrio-t manustatakse koos ravimitega, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused (nt südameglükosiidid, antiarütmikumid).

*Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid), atsetüülsalitsüülhape ja mitteselektiivsed MSPVA'd:* Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega võivad MSPVA'd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. MSPVA'd võivad samuti nõrgendada hüdroklorotiasiidi diureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi ning MSPVA'de samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab Rasitrio kombineerimisel MSPVA'dega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

#### Teave aliskireeni koostoimete kohta

*Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).*

- *Kahekordne RAAS blokaad*

Aliskireeni kombinatsioon koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid*

Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toimel suureneb 75 mg aliskireeni C<sub>max</sub> ligikaudu 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Tõus võib olla suurem aliskireeni suuremate annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toimel suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C<sub>max</sub> vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Ei ole soovitatav (vt lõik 4.2)*

- *Greipfruudimahla*

Greipfruudimahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja C<sub>max</sub> väärtuste languseni. Greipfruudimahla tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga põhjustas aliskireeni AUC 61% vähenemise ja tarvitamine koos 300 mg põhjustas aliskireeni AUC 38% vähenemise. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest greipfruudimahla poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu greipfruudimahla koos Rasitrio-ga tarvitada.

*Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus*

- *P-gp koostoimed*

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni imendumisel soolde ja eritumisel sapiga. P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust ligikaudu 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada aliskireeni biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka substraatide valikut koe omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada kontsentratsiooni suhet koest plasmasse. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimise astmest.

- *Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid*

Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toimetel peagi jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiridesse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli koosmanustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktis ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel koos ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

- *Kaaliumitaset mõjutavad ravimid*

Samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete, MSPVA' dega või teiste ainete, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) võib suurendada kaaliumisisalduse seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainete samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik. Aliskireeni ja ARB-ide või ACE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ning ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Furosemiid ja torasemiid*

Aliskireeni ja furosemiidi suukaudne koosmanustamine ei mõjutanud aliskireeni farmakokineetikat, kuid vähendas furosemiidi ekspositsiooni 20...30% võrra (aliskireeni mõju intramuskulaarselt või intravenoosselt manustatavale furosemiidile ei ole uuritud). Võrreldes ainult furosemiidi manustamisega vähenes furosemiidi mitmekordse annuse (60 mg/ööpäevas) ja aliskireeni (300 mg/ööpäevas) koosmanustamise järgselt südamepuudulikkusega patsientidele naatriumi eritumine uriiniga ja uriini hulk esimese 4 tunni jooksul vastavalt 31% ja 24% võrra. Samaaegselt furosemiidi ja 300 mg aliskireeniga ravitud patsientide keskmine kehakaal (84,6 kg) oli kõrgem kui ainult furosemiidiga ravitud patsientide kehakaal (83,4 kg). Väiksemaid muutusi furosemiidi farmakokineetikas ja efektiivsuses täheldati aliskireeni annusega 150 mg/ööpäevas.

Olemasolevad kliinilised andmed ei näita, et aliskireeniga koosmanustamisel suureneksid torasemiidi annused. Torasemiidi eritumist neerude kaudu vähendab orgaaniliste anioonide transporter (OAT). Aliskireen eritub neerude kaudu vähesel määral, suukaudsel manustamisel eritub ainult 0,6% aliskireeni annusest uriiniga (vt lõik 5.2). Siiski on näidatud, et aliskireen on orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidi 1A2 (OATP1A2) substraat (vt koostoimed orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitoritega), seega võib aliskireen potentsiaalselt vähendada torasemiidi ekspositsiooni plasmas mõjutades imendumisprotsessi.

Seetõttu on patsientidel, kes saavad nii suukaudset furosemiidi või torasemiidi kui aliskireeni, ravi alustamisel furosemiidi või torasemiidi ja aliskireeniga ja annuse kohandamisel soovitatav furosemiidi või torasemiidi toimet jälgida, et vältida muutusi ekstratsellulaarse vedeliku mahus ja võimalikku vedeliku ülekoormust (vt lõik 4.4).

- *Varfariin*

Aliskireeni toimet varfariini farmakokineetikale ei ole kindlaks määratud.

- *Koostoime toiduga*

Väikese ja suure rasvasisaldusega toidud on oluliselt vähendanud aliskireeni imendumist (vt lõik 4.2).

*Koostoimed puuduvad*

- Ravimid, mida on uuritud aliskireeni kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, pioglitason, allopurinool, isosorbiid-5-mononitrat ja hüdroklorotiasiid. Koostoimeid ei ole kindlaks tehtud.



- Aliskireeni manustamisel koos metformiini ( $\downarrow$ 28%), amlodipiini ( $\uparrow$ 29%) või tsimetidiiniga ( $\uparrow$ 19%) muutus aliskireeni  $C_{\max}$  või AUC 20...30%. Manustamisel koos atorvastatiiniga suurenesid aliskireeni püsikontsentratsiooni AUC ja  $C_{\max}$  50%. Aliskireeni samaaegsel manustamisel puudus oluline toime atorvastatiini, metformiini või amlodipiini farmakokineetikale. Selle tulemusena ei ole vaja muuta aliskireeni või teiste samaaegselt manustatavate ravimite annust.

- Aliskireen võib veidi vähendada digoksiini ja verapamiili biosaadavust.

- *CYP450-ga seotud koostoimed*

Aliskireen ei inhibeeri CYP450 isoensüüme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireen ei indutseeri CYP3A4. Seetõttu aliskireen ei tohiks mõjutada ravimite süsteemset eksootsiooni, mis inhibeerivad või indutseerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende kaudu. Aliskireen metaboliseerub minimaalselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Seega koostoimeid CYP450 isoensüümide inhibitsioonist või induktsioonist ei ole oodata. Siiski CYP3A4 inhibiitorid mõjutavad sageli ka P-gp. CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, mis samuti inhibeerivad P-gp, võib oodata suurenenud aliskireeni eksootsiooni (vt. teisi P-glükoproteiiniga seotud koostoimed lõigus 4.5).

- *P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid*

Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenolooli, digoksiini, amlodipiini ega tsimetidiiniga. Manustamisel koos atorvastatiiniga (80 mg) suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsiooni AUC ja  $C_{\max}$  50%. Katseloomadel on kindlaks tehtud, et aliskireeni biosaadavusel on määrama tähtsusega P-gp. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seetõttu vähendada aliskireeni biosaadavust.

- *Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid*

Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraadide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt koostoimeid greipfruudi mahlagaga).

Teave amlodipiini koostoimete kohta

Teiste ravimite toime amlodipiinile

*Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus*

- *CYP3A4 inhibiitorid*

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini eksootsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

- *CYP3A4 indutseerijad*

Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate toimest amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) samaaegsel manustamisel võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Seetõttu tuleb amlodipiini koos CYP3A4 indutseerijatega manustada ettevaatusega.

- *Greipfruudimahla*

Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlagaga ei ole soovitatav, kuna biosaadavus võib mõnedel patsientidel tõusta, mille tulemusena tugevneb vererõhku langetav toime.

- *Dantroleen (infusioon)*

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiaid ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).

*Amlodipiini toime teistele ravimitele*

- Amlodipiini vererõhku alandavad toimed summeeruvad teiste antihüpertensiivsete ravimite vererõhku alandavate toimetega.
- Mitme 10 mg amlodipiini annuse ja 80 mg simvastatiini samaaegne manustamine viis simvastatiini ekspositsiooni 77% suurenemiseni võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg päevas.

*Koostoimed puuduvad*

- Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini, varfariini ega tsüklosporiini farmakokineetikat.

Täiendav informatsioon hüdroklorotiasiidi koostoimete kohta

Samaaegsel manustamisel võib järgmistel ravimitel olla koostoimeid tiasiiddiureetikumidega:

*Ei ole soovitatav*

- *Liitium*

Tiasiidide toimel väheneb liitiumi renaalne kliirens, seetõttu võib hüdroklorotiasiidi manustamisel suurenda liitiumimürgistuse oht. Liitiumi ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vajalik, soovitatakse samaaegse manustamise ajal hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust.

*Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus*

- *Alkohol, barbituraadid ja narkootilised ained*

Tiasiiddiureetikumide manustamisel koos ainetega, millel on samuti vererõhku langetav toime (nt sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivsuse vähendamine või otsene vasodilatatsioon), võib ortostaatiline hüpotensioon süveneda.

- *Amantadiin*

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete risk.

- *Diabeedivastased ravimid (nt insuliin ja suukaudsed diabeediravimid)*

Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada diabeediravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4). Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.

- *Antikolinergilised ravimid teised seedetrakti motoorikat mõjutavad ravimid*

Antikolinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suurenda seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Vastupidi on oodata, et prokineetilised ained nagu tsisapriid võivad vähendada tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavust.

- *Podagra raviks kasutatavad preparaadid*

Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurenda seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurenda allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.

- *Ravimid, mis võivad esile kutsuda torsades de pointes'i tekke*  
Hüpokaleemia tekkeriski tõttu peab hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult kasutama koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda *torsades de pointes'*i tekke, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ja mõned antipsühhootikumid.
  
- *Seerumi naatriumisaldust mõjutavad ravimid*  
Selliste ravimite, nagu antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid jms toimel võib tugevneda diureetikumide hüponatreemiline toime. Ettevaatlik peab olema nende ravimite pikaajalisel manustamisel.
  
- *Beetablokaatorid ja diasoksiid*  
Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beeta-blokaatoritega võib suurened hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suurened diasoksiini hüperglükeemiline toime.
  
- *Ioonvahetusvaigud*  
Kolestüramiin või kolestipool vähendavad tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi imendumist. See võib viia tiasiiddiureetikumide subterapeutilise toimeni. Selle koostoime võimaluse aitab miinumumini viia hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamisaegade muutmine nii, et hüdroklorotiasiidi manustatakse vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaikude manustamist.
  
- *D-vitamiin ja kaltsiumisoolad*  
Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentseerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiidi-tüüpi diureetikumide samaaegne kasutamine võib patsientidel, kellel on soodumus hüperkaltseemia tekkeks (nt hüperparatüroidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad haigused), viia hüperkaltseemia tekkeni, suurendades kaltsiumi tagasiimendumist neerutorukestes.
  
- *Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid*  
Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada lihasrelaksantide, näiteks kuraare derivaatide toimet.
  
- *Tsütotoksilised ravimid*  
Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müoelosupressiivset toimet.
  
- *Digoksiin või teised digitaalse glükosiidid*  
Tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustavad digitaalisest tingitud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4).
  
- *Metüüldopa*  
Hüdroklorotiasiidi ja metüüldopa samaaegsel kasutamisel on üksikjuhtudel kirjeldatud hemolüütilise aneemia teket.
  
- *Joodi sisaldavad kontrastained*  
Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suurtes annustes joodipreparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.
  
- *Pressoorset amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin)*  
Hüdroklorotiasiid võib vähendada pressoorsete amiinide, näiteks noradrenaliini toimet. Selle toime kliiniline tähtsus on teadmata ning ei ole piisav, et välistada nende kasutamist.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasitrio-t määravad arstid peavad viljakas eas naisi nõustama võimalike riskide suhtes raseduse ajal. Enne planeeritavat rasedust tuleb üle minna sobivale alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, sest naised, kes plaanivad rasestuda, ei tohi Rasitrio-t kasutada.

### Rasedus

Aliskireeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Rottidel ja küülikutel ei olnud aliskireen teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärarendite ja vastsündinu surmaga. Nagu ka teisi otseselt reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavaid ravimeid, ei tohi ka aliskireeni kasutada raseduse esimese trimestri ajal, või rasedust planeerivatel naistel ning ravim on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3).

Amlodipiini ohutus rasedusele ei ole tõestatud. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud rottidega ei ole näidanud mingit toksilisust, välja arvatud sünnituse hilinemine ja sünnitustegevuse pikenedamine annuste korral, mis on 50 korda suuremad kui maksimaalsed soovitatavad annused inimesel (vt lõik 5.3). Raseduse ajal kasutamist soovitatakse ainult siis, kui puudub ohutum alternatiiv ja kui haigus ise kujutab endast suuremat riski emale ja lootele.

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toimemehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplotsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada raseduseaegsete tursete, raseduseaegse hüpertensiooni või preeklampsia korral, kuna esineb plasmamahu vähenemise ja platsenta hüpoperfusiooni risk ilma kasuliku mõjuta haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi rasedatel naistel kasutada kõrge vererõhu raviks välja arvatud erandjuhtumitel, kui muud ravi ei saa kasutada.

Rasitrio-t ei tohi kasutada raseduse esimese trimestril. Rasitrio on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal (vt lõik 4.3).

Raseduse avastamisel tuleb ravi Rasitrio-ga lõpetada võimalikult kiiresti.

### Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen ja/või amlodipiin erituvad rinnapiima. Aliskireen eritus lakteerivate rottide piima.

Hüdroklorotiasiid eritub vähesel määral inimese rinnapiima. Suures annuses põhjustavad tiasiiddiureetikumid intensiivset diureesi, mis võib vähendada rinnapiima produktsiooni.

Rasitrio kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Rasitrio-t kasutatakse imetamise ajal, tuleks annused hoida nii madalad kui võimalik.

### Fertiilsus

Kliinilised andmed Rasitrio kasutamise mõju kohta fertiilsusele puuduvad.

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on

ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3). Rottide fertiilsust ei mõjutanud aliskireeni manustamine annustes 250 mg/kg ööpäevas ega hüdroklorotiasiidi manustamine annustes 4 mg/kg ööpäevas (vt lõik 5.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ent autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb meeles pidada, et Rasitrio võtmise ajal võib mõnikord esineda pearinglust või uimasust.

Amlodipiinil on kerge või mõõdukas toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui amlodipiini kasutataval patsientidel esineb pearinglust, unisus, peavalu, väsimust või iiveldust, võib reaktsioonivõime olla häiritud.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

##### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Rasitrio alltoodud ohutusprofiil põhineb Rasitrio-ga kliinilistel uuringutel ja üksikute komponentide (aliskireen, amlodipiin ja hüdroklorotiasiid) teadaoleval ohutusprofiilil. Üle 75-aastaste ja vanemate patsientide puhul on Rasitrio ohutuse kohta saadud andmete hulk piiratud.

Kõige sagedasemad Rasitrio puhul märgatud kõrvaltoimed on hüpotensioon ja pearinglus. Rasitrio koostisosade (aliskireen, amlodipiin ja hüdroklorotiasiid) varem teatatud ja vastavate koostisosade peatükkides loetletud kõrvaltoimed võivad esineda ka Rasitrio puhul.

Kõrvaltoimete tabel:

Aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed on iga pealkirja all reastatud esinemissageduse järjekorras (kõige sagedasem esimesena), kasutades järgnevat põhimõtet: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

##### Teave Rasitrio kohta

<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage	Pearinglus
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	Hüpotensioon
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Sage	Perifeersed tursed

Perifeerne turse on teadaolev, annusest sõltuv amlodipiini kõrvaltoime ja seda on turustamisjärgse kogemuse kohaselt täheldatud ka aliskireeni kasutamisel. Perifeersete tursete esinemissagedus oli lühiajalises kahekordse aktiivkontrolliga uuringus Rasitrio puhul 7,1%, aliskireeni/amlodipiini kaksikkombinatsiooni puhul 8,0%, amlodipiini/hüdroklorotiasiidi puhul 4,1% ja aliskireeni/hüdroklorotiasiidi puhul 2,0%.

Hüpotensiooniga potentsiaalselt seotud mis tahes kõrvaltoimete esinemissagedus oli lühiajalises aktiivkontrolliga uuringus Rasitrio puhul 4,9% ja kaksikkombinatsioonide puhul 3,7%. Patsientidel vanuses 65 ja enam eluaastat oli esinemissagedus Rasitrio puhul 10,2% ja kaksikkombinatsioonidega 5,4%.

### Täiendav teave üksikute koostisainete kohta

Teised kõrvaltoimed, mida on varem täheldatud üksikute koostisainete puhul võivad tekkida ka Rasitrio kasutamisel, kuigi neid kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

### *Aliskireen*

Turuletulekujärgsel perioodil esinenud tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad anafülaktiline reaktsioon ja angioödeem, mis võivad esineda harva (vähem kui 1 juhtum 1000 patsiendi kohta). Kõige sagedasem kõrvaltoime on kõhulahtisus.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul:

Aliskireeni teadaolevad kõrvaltoimed on toodud järgnevas tabelis, kasutades sama klassifikatsiooni nagu fikseeritud kombinatsiooni puhul eelnevalt kirjeldatud.

<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Harv	Anafülaktilised reaktsioonid, ülitundlikkusreaktsioonid
<b>Südame häired</b>	
Sage	Peapööritus
Aeg-ajalt	Südamepekslemine, perifeerne turse
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt	Hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Aeg-ajalt	Kõha
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	Kõhulahtisus
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Teadmata	Maksahäired*, ikterus, hepatiit, maksapuudulikkus**
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), suulimaskesta reaktsioonid, lööve, kihelus, nõgestõbi
Harv	Angioödeem, erüteem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	Artralgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus, neerufunktsiooni häired
<b>Uuringud</b>	
Sage:	Hüperkaleemia
Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
Harv	Hemoglobiini taseme langus, hematokriti taseme langus, kreatiniini sisalduse suurenemine veres

\*Maksahäirete üksikud juhud kliiniliste sümptomite ja laboratoorse tõendusega rohkem väljendunud maksatalitluse düsfunktsiooni kohta.

\*\*Sealhulgas teatatud turuletulekujärgselt üks ägeda maksapuudulikkuse juhtum, mille puhul ei saa välistada põhjuslikku seost aliskireeniga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus:

Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem on esinenud ravi ajal aliskireeniga.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näitajatega.

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemi juhtudest või angioödeemile viitavatest sümptomitest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada

võivate ravimite, sealhulgas RAAS-i blokaatorid (AKE inhibiitorid või ARB-id) kasutamise järgselt.

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega.

Ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaktilistest reaktsioonidest, on teatatud ka turustamisjärgselt (vt lõik 4.4).

Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised ülitundlikkusreaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turustamisjärgselt on teatatud artralgia esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

*Uuringud:* Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis aliskireeni manustamisel harva standardsete laboratoorsete näitajate kliiniliselt olulisi muutusi. Hüpertensiivsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes ei olnud aliskireenil kliiniliselt olulist mõju üldkolesterooli, kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL) kolesterooli, tühja kõhu tingimustes määratud triglütseriidide, tühja kõhu tingimustes määratud glükoosi- või kusihappesisaldusele.

*Hemoglobiin ja hematokrit:* Täheledata hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheledatakse ka teiste RAAS süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu AKE inhibiitorid ja ARB'id.

*Seerumi kaaliumisisaldus:* Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib tõusta teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVAde samaaegsel kasutamisel. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

*Lapsed:* 39-l hüpertensiooniga 6-17 aasta vanusel lapsel läbiviidud aliskireeni farmakokineetika uuringust on saadud vähesel määral ohutuslaseid andmeid, mille alusel kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on lastel sarnane nagu hüpertensiooniga täiskasvanutel. Nagu ka teiste RAAS blokaatorite puhul, on aliskireeniga ravitud lastel tavaliseks kõrvaltoimeks peavalu.

### *Amlodipiin*

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Väga harv	leukopeenia, trombotsütopeenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Väga harv	allergilised reaktsioonid
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga harv	hüperglükeemia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Aeg-ajalt	unetus, meeleolu kõikumised (sh ärevus), depressioon
Harv	segasusseisund

<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage	unisuus, peavalu (eriti ravi alguses)
Aeg-ajalt	treemor, düsgeusia, minestamine, hüpoesteesia, paresteesia
Väga harv	hüpertoonია, perifeerne neuropaatia
<b>Silma kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	nägemishäired (sh diploopia)
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	tinnitus
<b>Südame häired</b>	
Sage	südamepekslemine
Väga harv	müokardiinfarkt, arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade fibrillatsioon)
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	nahaõhetus
Aeg-ajalt	hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Aeg-ajalt	düspnoe, riniit
Väga harv	kõha
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	valu ülakõhus, iiveldus
Aeg-ajalt	oksendamine, düspepsia, muutused soole tühjendamises (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus), suukuivus
Väga harv	pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Väga harv	hepatiit, ikterus, maksaensüümide tõus (enamasti koos kolestaasiga)
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	alopeetsia, purpur, naha värvuse muutumine, hüperhidroos, sügelus, lööve, eksanteem
Väga harv	angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgustundlikkus
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	pahklupiirkonna turse
Aeg-ajalt	liigesevalu, lihasvalu, lihaskrambid, seljavalu
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt	urineerimishäired, öine urineerimine, sagenenud urineerimine
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Aeg-ajalt	impotentsus, günekomastia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Sage	turse, kurnatus
Aeg-ajalt	rindkerevalu, asteenia, valu, halb enesetunne
<b>Uuringud</b>	
Aeg-ajalt	kehakaalu suurenemine, kehakaalu vähenemine

On teatatud haruldastest ekstrapüramidaalse sündroomi juhudest.



### Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi on palju aastaid laialdaselt välja kirjutatud, sageli suuremates annustes kui need, mida sisaldab Rasitrio. Järgnevad kõrvaltoimed on kirjeldatud patsientidel, keda on ravitud ainult tiasiiddiureetikumidega, sealhulgas hüdroklorotiasiidiga:

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Harv	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga
Väga harv	Agranulotsütoos, lümfotsüütide depressioon, hemolüütiline aneemia, leukopeenia
Teadmata	Aplastiline aneemia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Väga harv	Ülitundlikkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage	Hüpokaleemia
Sage	Hüperurikeemia, hüpomagneseemia, hüponatreemia
Harv	Hüperkaltseemia, hüperglükeemia, diabeetilise metaboolse seisundi halvenemine
Väga harv	Hüpokloreemiline alkaloos
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Harv	Depressioon, unehäired
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Harv	Pearinglus, peavalu, paresteesia
<b>Silma kahjustused</b>	
Harv	Nägemishäired
Teadmata	Äge suletud nurga glaukoom
<b>Südame häired</b>	
Harv	Südame rütmihäired
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	Ortostaatiline hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Väga harv	Respiratoorne distress (sh pneumoniit ja kopsuturse)
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	Söögiisu vähenemine, kerge iiveldus ja oksendamine
Harv	Ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, kõhulahtisus
Väga harv	Pankreatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Harv	Intrahepaatiline kolestaas, ikterus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Sage	Urtikaaria ja teised lööbevormid
Harv	Valgustundlikkusreaktsioon
Väga harv	Naha erütematoosluupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosluupuse reaktiveerumine, nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalnekroolüüs
Teadmata	Multiformne erüteem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Teadmata	Lihasspasm
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Teadmata	Neerufunktsiooni häire, äge neerupuudulikkus
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rindäärme häired</b>	
Sage	Impotentsus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Teadmata	Asteenia, pürektsia
<b>Uuringud</b>	
Väga sage	Kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
Harv	Glükosuuria

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Rasitrio üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud antihüpertensiivse toimega.

Aliskireeni üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega.

Olemasolevad andmed on näidanud, et suur üleannustamine amlodipiini puhul võib põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektorset tahhükardiat. On registreeritud märkimisväärset ja tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni ja kaasa arvatud surmaga lõppeva šokini.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud liigest diureesist tingitud elektrolüütide sisalduse vähenemise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja dehüdratsiooniga. Üleannustamise kõige sagedasemad nähud ja sümptomid on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia tagajärjel võivad tekkida lihasspasmid ja/või südame rütmihäired, mis on seotud südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega.

### Ravi

Kui Rasitrio võtmisel esineb sümptomaatiline hüpotensioon, tuleb alustada toetavat ravi.

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon nõuab aktiivset kardiovaskulaarset toetust, sh südame ja hingamisfunktsiooni sagedast kontrollimist, jäsemete kõrgemale asetamist ja tsirkuleeriva vedeliku koguse ja diureesi jälgimist.

Veresoonkonna toonuse ja vererõhu taastamiseks võib abi olla vasokonstriktoritest, eeldusel, et nende kasutamiseks puuduvad vastunäidustused. Kaltsiumikanalit blokeeriva toime leevendamiseks võib kasu olla kaltsiumglükonaadi veenisisesest manustamisest.

Mõningatel juhtudel võib kasu olla maoloputusest. Tervete vabatahtlikega on selgunud, et söe manustamine kuni 2 tundi pärast 10 mg amlodipiini sissevõtmist vähendab amlodipiini imendumise ulatust.

Kuna amlodipiin on plasmavalkudega ülimalt hästi seonduv, siis dialüüsist tõenäoliselt abi ei ole.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal (<2% suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniini-angiotensiinisüsteemi toimivad ained; reniini inhibiitorid; ATC-kood: C09XA54

Rasitrio kombineerib kolme antihüpertensiivset ühendit, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide vererõhu kontrolli all hoidmiseks: aliskireen kuulub otsese toimega reniini inhibiitorite klassi, amlodipiin kaltsiumikanali blokaatorite klassi ja hüdroklorotiasiid tiasiiddiureetikumide klassi. Kombineeritud kasutamisel annab reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi, kaltsiumikanali kaudu vahendatud vasodilatatsiooni ja naatriumkloriidi ekskretsiooni pärssimine tulemuseks suurema vererõhu languse kui vastavad kaksikkombinatsioonid.

### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Hüpertensioonivõetel patsientidel andis Rasitrio manustamine üks kord ööpäevas annusest sõltuva kliiniliselt olulise vähenemise nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu osas, kusjuures toime püsis kogu 24-tunnise annustamisintervalli jooksul. Rasitrio puhul täheldati ulatuslikumat vererõhu langust kui mis tahes kaksikkombinatsiooni puhul, kusjuures vererõhku mõõdeti 24-tunnise ambulatoorse vererõhumonitooringu kestel iga tund, sh varastel hommikutundidel.

Rasitrio-ga viidi läbi topeltpime randomiseeritud ja aktiivkontrolliga uuring. Uuringust võttis osa 1181 patsienti, kellest 773 olid uuringu alguses mõõduka hüpertensiooniga (msSBP 160...180 mmHg) ja 408 raske hüpertensiooniga (msSBP >180 mmHg). Suur hulk patsiente olid ülekaalulised (49%), enam kui 14%-l kõigist patsientidest oli suhkurtõbi. Topeltpimeda ravi esimese nelja nädala jooksul tarvitasid patsiendid kas aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi (HCTZ) kolmikkombinatsiooni annuses 150/5/12,5 mg (N = 308) või aliskireeni/HCTZ (150/12,5 mg, N = 295), aliskireeni/amlodipiini (150/5 mg, N = 282) ja amlodipiini/HCTZ (5/12,5 mg, N = 295) kaksikkombinatsioone. Nelja nädala möödudes suurendati patsientide raviannuseid täiendavaks neljaks topeltpimeda ravi nädalaks: aliskireen/amlodipiin/HCTZ 200/10/25 mg, aliskireen/HCTZ 300/25 mg, aliskireen/amlodipiin 300/10 mg ja amlodipiin/HCTZ 10/25 mg.

Selles uuringus põhjustas Rasitrio annuses 300/10/25 mg uuringu algusega võrreldes mõõduka kuni raske hüpertensiooniga patsientidel statistiliselt olulise vererõhu languse (süstoolne/diastoolne vererõhk) – 37,9/20,6 mmHg võrrelduna 31,4/18,0 mmHg aliskireeni/amlodipiini (300/10 mg) kombinatsiooni puhul, 28,0/14,3 mmHg aliskireeni/hüdroklorotiasiidi (300/25 mg) kombinatsiooni puhul ja 30,8/17,0 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiidi (10/25 mg) kombinatsiooni puhul. Raske hüpertensiooniga (SBP  $\geq$ 180 mmHg) patsientidel oli vererõhu langus uuringu algusega võrreldes Rasitrio-l 49,5/22,5 mmHg ning kaksikkombinatsioonidest aliskireenil/amlodipiinil (300/10 mg) 38,1/17,6 mmHg, aliskireenil/hüdroklorotiasiidil (300/25 mg) 33,2/14,3 mmHg ja amlodipiinil/hüdroklorotiasiidil (10/25 mg) 39,9/17,8 mmHg. 558 patsiendiga alarühmas, milles 65-aastased ja vanemad patsiendid olid vähe esindatud ja 75-aastased ja vanemad patsiendid olid väga vähe esindatud, põhjustas aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi (300/10/25 mg) kombinatsioon süstoolse/diastoolse vererõhu languse – 39,7/21,1 mmHg võrrelduna 31,3/18,74 mmHg aliskireeni/amlodipiini (300/10 mg) kombinatsiooni puhul, 25,5/12,5 mmHg aliskireeni/hüdroklorotiasiidi (300/25 mg) kombinatsiooni puhul ja 29,2/16,4 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni (10/25 mg) puhul (alarühm hõlmas patsiente, kellel ei esinenud ebatüüpilisi näite, defineeritud kui süstoolse vererõhu näidu (SBP) erinevus  $\geq$ 10 mmHg uuringu algusest või lõpust). Rasitrio toime oli täheldatav juba ühe nädala möödumisel ravi algusest. Mõõduka kuni raske hüpertensiooniga patsientidel oli vererõhku langetav toime sõltumatu vanusest, soost, rassist, kehamassiindeksist ja ülekaalulisusega seotud häiretest (metaboolne sündroom ja diabeet).

Rasitrio kasutamist seostati plasma reniini aktiivsuse (PRA) vähenemisega (–34%) võrreldes algtasemega, samas kui amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni puhul see näitaja suurenes (PRA +170%). PRA-le erineva mõju kliiniline tähtsus on praegu teadmata.

Avatud ohutusuurings kestusega 28...54 nädalat mõõdeti efektiivsust teisese tulemusnäitajana ning 28...54 nädalat kestnud ravi tulemusena langetas Rasitrio (annuses 300/10/25 mg) keskmisi vererõhuväärtusi (süstoolse/diastoolse) 37,3/21,8 mmHg võrra. Rasitrio efektiivsus püsis ühe aasta jooksul ja ravitoime nõrgenemise kohta mingeid tõendeid ei leitud.

Eakatel patsientidel läbi viidud randomiseeritud topeltpimedes ja aktiivkontrolliga 36-nädalases uuringus, kus varasema aliskireeni/HCTZ 300/25 mg raviga ei olnud saavutatud piisavat vererõhu langust (SBP  $\geq$ 140 mmHg), täheldati Rasitrio 300/10/25 mg annusega 36 ravinädala järel kliiniliselt olulist vererõhu langust (mSSBP/msDBP 15,0/8,6 mmHg 22. nädalal, langus 36. nädalaks 30,8/14,1 mmHg).

Läbi viidud kliinilistes uuringutes on Rasitrio-t manustatud rohkem kui 1155 patsiendile, sh 182 patsiendile veel ühe või enama aasta jooksul. Ravi ajal Rasitrio annustega kuni 300 mg/10 mg/25 mg oli üldine kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane vastavate kaksikkombinatsioonide manustamisel täheldatuga, v.a sümptomaatiline hüpotensioon. Hüpotensiooniga potentsiaalselt seotud mis tahes kõrvaltoimete esinemissagedus oli lühiajalises kontrollitud uuringus Rasitrio puhul 4,9% ja kaksikkombinatsioonide puhul kuni 3,7%. Patsientidel vanuses 65 ja enam eluaastat oli esinemissageduseks Rasitrio puhul 10,2% ja kaksikkombinatsioonidega 5,4%.

Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud soost, vanusest (välja arvatud sümptomaatiline hüpotensioon), kehamassiindeksist, rassist ega etnilisest kuuluvusest. Kõrvalnähud on tavaliselt olnud kerge ja mööduva iseloomuga. Üle 75-aastaste või oluliste kaasuvate kardiovaskulaarsete haigustega patsientide kohta käivad ohutusandmed on äärmiselt piiratud. Kliiniliste kõrvaltoimete tõttu tuli ravi katkestada 3,6%-l Rasitrio-t saanud patsientidest, vastav näitaja oli aliskireeni/amlodipiini rühmas 2,4%, aliskireeni/hüdroklorotiasiidi rühmas 0,7% ja amlodipiini/hüdroklorotiasiidi rühmas 2,7%.

### Aliskireen

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi (RAAS) aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ning vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS-i inhibeerivad ained [angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorite blokaatorid (ARB)] põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorset suurenemist, väheneb hüpertensiivsetel patsientidel aliskireenravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Sarnast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Praegusel ajal pole teada PRA'le erineva mõju kliiniline tähtsus.

### *Hüpertensioon*

Hüpertensiivsetel patsientidel viis aliskireeni 150 mg ja 300 mg annuste üks kord ööpäevas manustamine nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (kasuliku toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli diastoolse vererõhu maksimaalse ja minimaalse languse keskmine suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Antihüpertensiivne toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest. Aliskireeni kasutamist on uuritud 1864-l 65-aastaselt ja vanemal patsiendil ning 426-l 75-aastaselt ja vanemal patsiendil.

Aliskireeni monoterapia uuringutes on täheldatud teiste antihüpertensiivsete ravimite rühmadega (sh teatud AKE inhibiitorid ja ARB) võrreldavat vererõhku langetavat toimet. Diureetikumiga (hüdroklorotasiid, HCTZ) võrreldes langetas aliskireeni 300 mg annus süstoolset/diastoolset vererõhku 17,0/12,3 mmHg võrra, võrreldes langusega 14,4/10,5 mmHg võrra HCTZ 25 mg toimele 12 ravinädala möödudes.

Kombinatsioonravi uuringud on olemas aliskireeni lisamisel hüdroklorotasiidile (diureetikum), amlodipiinile (kaltsiumikanali blokaator) ja atenoolile (beetablokaator). Need kombinatsioonid olid hästi talutavad. Hüdroklorotasiidile lisamisel kutsus aliskireen esile aditiivse vererõhku langetava toime.

Aliskireenil põhinenud ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilipõhise raviga 9 kuud kestnud samaväärsusuuringus 901-l essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil ( $\geq 65$  aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotasiidi (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas

vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas raviõlas oli talutavus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel geriaatrilisel patsiendil vanuses 65 eluaastat ja rohkem ning geriaatrilisel patsiendil vanuses 75 eluaastat ja rohkem (30%), alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurused aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kasutamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist või toimet pulsisagedusele. Ülemäärast vererõhu langust täheldati aeg-ajalt (0,1%) tüsistumata hüpertensiooniga patsientidel, kes said aliskireeni monoterapiana. Hüpotensioon tekkis aeg-ajalt (<1%) ka kombinatsioonravi puhul teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järkjärgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

Lisaks ei täheldatud 36-nädalases uuringus, kus osales 820 isheemilise vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsienti, vasaku vatsakese remodelleerumise muutusi, mida hinnati vasaku vatsakese lõppüstoolse mahu järgi aliskireeni kasutamisel võrreldes platseboga lisaks foonravile.

Kardiovaskulaarse suremuse, südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise, korduva südamelihase infarkti, insuldi ja elustatud äkksurma kombineeritud esinemissagedused olid sarnased aliskireeni grupis ja platsebogrupis. Kuid aliskireeni saavatel patsientidel oli platsebogrupiga võrreldes oluliselt suurem hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renaalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) koos või ilma kardiovaskulaarhaigusega. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireen 300 mg platseboga lisamisel standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määraks 1,11 platsebo kasuks (95% Usaldusintervall: 1,00, 1,23, 2-poolne p=0,05). Lisaks märgati platseboga võrreldes aliskireeni puhul kõrvaltoimete esinemise tõusu (37,9% vs. 30,2%). Eriti olid suurenenud neerufunktsiooni häirete (14,0% vs. 12,1%), hüperkaleemia (38,9% vs. 28,8%), hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimete (19,7% vs. 16,2%) ja rabanduse (komisjoni poolt hinnatud tulemusnäitaja) (3,4% vs. 2,6%) esinemine. Rabandust esines rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

Aliskireeni toime suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele on praegu teadmata.

Andmed aliskireeni pikaajalise tõhususe kohta südamepuudulikkusega patsientidel hetkel puuduvad (vt lõik 4.4).

#### *Südame elektrofüsioloogia*

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseboga ja aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus kasutati standardset ja Holter-elektrokardiograafiat, ei teatatud ühestki toimest QT intervallile.

## Amlodipiin

Rasitrio amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame- ja veresoonte silelihaskudedesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeersetes veresoontes vastupanu kui langeb vererõhk. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihidropüridiini kui mitte-dihidropüridiini seondumiskohtadega.

Südamelihase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumiioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ionikanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensioonilistel patsientidel väheneb amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

Nagu ka teiste kaltsiumikanali blokaatorite puhul, on puhkeolekus ja koormusel mõõdetud südamefunktsiooni hemodünaamilised näitajad amlodipiiniga ravitud normaalse vatsakeste funktsiooniga patsientidel üldjuhul näidanud südameindeksi vähest suurenemist ilma olulise mõjuta  $dP/dt$ -le või vasaku vatsakese lõppdiastoolsele rõhule või mahule. Hemodünaamika uuringutes ei ole amlodipiinil negatiivset inotroopset toimet, kui seda manustada terapeutilistes annustes tervetele loomadele ja inimestele (isegi koos beetablokaatoritega manustamisel inimestele).

Amlodipiin ei muuda tervetel loomadel ega inimestel sinuatriaalsõlme funktsiooni või atrioventrikulaarset ülejuhet. Kliinilistes uuringutes, kus amlodipiini manustati koos beetablokaatoritega hüpertensiooni või stenokardiaga patsientidele, ei täheldatud elektrokardiograafiliste näitajate muutusi.

Amlodipiin on näidanud soodsaid kliinilisi toimeid kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud koronaararterite haigusega patsientidel.

### *Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel*

Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, peaks kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidele manustama ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

### *Kasutamine hüpertensiooniga patsientidel*

Viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks antihüpertenstiivse ja lipiide langetava ravi uuringuks (ALLHAT), et võrrelda uuemaid medikamentoosseid ravimeetodeid: amlodipiin 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriil 10...40 mg ööpäevas (AKE-inhibiitor) esmavaliku ravina võrreldes tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 aastat ja rohkem ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel oli vähemalt üks südamepõrgarteritõve lisariskitegur, mille hulka kuuluvad eelnev müokardiinfarkt või -insult (>6 kuud enne uuringusse kaasamist) või dokumenteeritud muu ateroskleroosiline südame-veresoonkonna haigus (kokku 51,5%), 2. tüüpi diabeet (36,1%), kõrge tihedusega lipoproteiin kolesterool <35 mg/dl või <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammi või ehkardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine käesoleval hetkel (21,9%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli surmaga lõppev südamepärargariteritõbi või mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti kombinatsioon. Puudus oluline erinevus esmases tulemusnäitajas amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: riskide suhe (RR) 0,98, 95% usaldusintervall (0,90...1,07),  $p = 0,65$ . Teiste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga [10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% usaldusintervall (1,25...1,52),  $p < 0,001$ ]. Kuid puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96. 95% usaldusintervall (0,89...1,02),  $p = 0,20$ .

### Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses torukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  sümporteri inhibeerimise, konkureerides  $\text{Cl}^-$  saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Rasitrio-ga läbiviidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta essentsiaalse hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiid kombinatsioon

Pärast aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiid sisaldava fikseeritud kombinatsiooniga tableti suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne plasmakontsentratsioon 1...2 tunni jooksul, amlodipiinil 8 tunni jooksul ja hüdroklorotiasiidil 2...3 tunni jooksul. Aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiid imendumise kiirus ja ulatus on fikseeritud kombinatsiooniga tableti manustamisel sarnane individuaalsete ravimvormide puhul täheldatuga.

Toidu mõju uuringus, kus kasutati standardset suure rasvasisaldusega toitu koos 300/10/25 mg fikseeritud kombinatsiooniga tabletiga, näidati, et toit vähendas aliskireeni imendumise kiirust ja ulatust fikseeritud kombinatsioonist samamoodi nagu aliskireeni monoterapia korral. Toit ei mõjutanud fikseeritud kombinatsioonis sisalduva amlodipiini ega hüdroklorotiasiid farmakokineetikat.

### Aliskireen

#### *Imendumine*

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2...3%. Suure rasvasisaldusega toit vähendab  $C_{\max}$  ja AUC väärtusi vastavalt 85% ja 70% võrra. Püsikontsentratsioonil vähendavad madala rasvasisaldusega toidud hüpertensiivsetel patsientidel  $C_{\max}$  76% ja  $\text{AUC}_{0-\text{tau}}$  67% võrra. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

#### *Jaotumine*

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

#### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (78%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest koguanusest metaboliseeritakse.

Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenooset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

#### *Lineaarsus*

Aliskireeni ekspositsioon suureneb ebaproportsionaalselt annuse suurenedes. Pärast üksikannuse manustamist vahemikus 75...600 mg, on annuse kahekordse suurendamise tulemusena AUC ja  $C_{max}$  vastavalt ~2,3 ja 2,6 kordsed. Püsikontsentratsiooni faasis võib mitte-lineaarsus veelgi enam väljenduda. Lineaarsusest kõrvalekaldumise mehhanisme pole kindlaks tehtud. Võimalikuks mehhanismiks on transporterite küllastumine imendumiskohas või maksa-sapi kliirensi teedes.

#### *Lapsed*

Aliskireeni farmakokineetikauuringus, mis viidi läbi 39-1 hüpertensiooniga lapsel (vanuses 6-17 aastat), kes said aliskireeni graanulitena annuses 2 mg/kg või 6 mg/kg ööpäevas (3,125 mg tablett), olid farmaokineetika näitajad sarnased täiskasvanute omadega. Olemasolevate andmete põhjal vanus, kehakaal või sugu ei mõjuta oluliselt aliskireeni süsteemset ekspositsiooni (vt lõik 4.2).

#### Amlodipiin

##### *Imendumine*

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

##### *Jaotumine*

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et hüpertensiivsetel patsientidel on ligikaudu 97,5% ringlevast ravimist seondunud plasmavalkudega.

##### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Amlodipiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult (umbes 90%) inaktiivseteks metaboliitideks, 10% lähteühendist ja 60% metaboliitidest eritub uriiniga.

Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8 päevast manustamist.

##### *Lineaarsus*

Terapeutilises annusevahemikus 5 mg ja 10 mg on amlodipiinil lineaarne farmakokineetika.

#### Hüdroklorotiasiid

##### *Imendumine*

Suukaudse annuse manustamise järgselt on hüdroklorotiasiidi imendumine kiire ( $T_{max}$  umbes 2 tundi).

Toidu mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele on minimaalse kliinilise tähtsusega kui üldse. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70%.

##### *Jaotumine*

Jaotusruumala on 4...8 l/kg. Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selle sisaldus on ligikaudu kolm korda suurem kui plasmas.

##### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Hüdroklorotiasiid eritub peamiselt muutumatul kujul. Hüdroklorotiasiidi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on 6...15 tundi terminaalsetes eliminatsioonifaasis. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ning üks kord päevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Üle 95% imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.



### *Lineaarsus*

Terapeutilises vahemikus on keskmise AUC suurenemine lineaarne ja proportsionaalne annusega.

### Patsientide erirühmad

Rasitrio on efektiivne, üks kord ööpäevas manustatav hüpertensioonivastane ravim täiskasvanutele hoolimata soost, vanusest, kehamassiindeksist ja etnilisest kuuluvusest.

### *Neerukahjustus*

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Rasitrio vastunäidustatud anuuria või raske neerukahjustusega patsientidel (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.3). Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Aliskireeni farmakokineetikat on uuritud patsientidel, kellel on erineva raskusega neerupuudulikkus. Aliskireeni suhtelised AUC ja C<sub>max</sub> olid neerukahjustusega patsientidel 0,8...2 korda suuremad kui tervetel inimestel pärast ühekordse annuse manustamist ja püsikontsentratsiooni faasis. Täheldatud muutused ei olnud aga korrelatsioonis neerukahjustuse raskusega. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja aliskireeni algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Aliskireeni ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Aliskireeni samaaegne kasutamine koos ARB-ide või ACE inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.3).

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste muutustega aliskireeni farmakokineetikas (C<sub>max</sub> vähem kui 1,2 kordne muutus; AUC kuni 1,6 kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutnud oluliselt aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika.

Nagu on oodata peaaegu täielikult neerude kaudu erituvat ravimit puhul, on neerufunktsioonil märkimisväärne mõju hüdroklorotiasiidi kineetikale. Neerukahjustuse esinemisel suurenevad hüdroklorotiasiidi keskmised maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja AUC väärtused ning väheneb ravimi uriiniga eritumise kiirus. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral on märgatud hüdroklorotiasiidi AUC 3-kordset suurenemist. Raske neerukahjustusega patsientidel on märgatud AUC 8-kordset suurenemist.

### *Maksakahjustus*

Rasitrio on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Kerge kuni raske maksahaigusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika. Seetõttu ei ole kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel vaja aliskireeni algannust muuta.

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Seetõttu tuleb maksakahjustusega patsiente ravida ettevaatusega.

### *Geriaatrilised patsiendid*

Rasitrio süsteemse toime kohta geriaatrilistel patsientidel andmed puuduvad. Geriaatrilistel inimestel (>65 eluaasta) on aliskireeni AUC eraldi manustamise korral 50% kõrgem kui noortel. Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on eakatel ja noorematel patsientidel ühesugune. Geriaatrilistel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens olema vähenenud, mistõttu suureneb nii AUC kui ka eliminatsiooni poolväärtusaeg. Seetõttu on vajalik eriline ettevaatus Rasitrio manustamisel 65-aastastele ja vanematele patsientidele ja ülim ettevaatus manustamisel 75-aastastele

ja vanematele patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes. Spetsiifilised andmed hüdroklorotiasiidi toime kohta eakatel patsientidel puuduvad.

#### *Lapsed (vanus alla 18 aasta)*

Rasitrio farmakokineetikat ei ole uuritud. Populatsiooni farmakokineetika uuring viidi läbi 74-l hüpertensiooniga lapsel vanuses 1 kuni 17 aastat (34 patsienti olid vanuses 6 kuni 12 aastat ja 28 patsienti vanuses 13 kuni 17 aastat), kes said amlodipiini annuses 1,25 kuni 20 mg üks või kaks korda päevas. Lastel vanuses 6 kuni 12 aastat ja noorukitel vanuses 13 kuni 17 aastat oli tüüpiline suukaudne kliirens (CL/F) meessoost patsientidel vastavalt 22,5 ja 27,4 l/h ning naissoost patsientidel vastavalt 16,4 ja 21,3 l/h. Ekspositsioonis oli märgatav oli suur patsientidevaheline variaabelsus. Andmed alla 6 aasta vanuste laste kohta on limiteeritud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Rasitrio mittekliinilisi toksikoloogilisi uuringuid eraldi läbi viidud ei ole, sest need uuringud on varem toimunud individuaalsete komponentidega.

Aliskireeni/hüdroklorotiasiidi ja aliskireeni/amlodipiini kombinatsioonide toksilisuse profiile on hästi iseloomustatud prekliinilistes uuringutes. Rotid talusid mõlemat kombinatsiooni üldiselt hästi. 2...13 nädalat kestnud suukaudse toksilisuse uuringutest saadud tulemused olid kooskõlas üksikkomponentide kohta käivate andmetega.

#### Aliskireen

Kartsinogeenset potentsiaali on hinnatud 2-aastases uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Kartsinogeenset toimet ei leitud. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsoole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil on teadaolev ärritav toime, tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus 300 mg annuse manustamisel saadud ohutuspiirid olid 9...11 korda suuremad väljaheite kontsentratsioonide või 6 korda suuremad limaskesta kontsentratsioonide põhjal, mis saavutati annusega 250 mg/kg ööpäevas rottide kartsinogeensusuuringus.

Aliskireenil ei olnud mutageenset toimet *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse uuringutes. Uuringud hõlmasid *in vitro* analüüse bakteri- ja imetajarakkudega ning *in vivo* uuringuid rottidel.

Aliskireeni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnenud toksilist toimet embrüole/lootele või teratogeenset toimet annuste puhul kuni 600 mg/kg ööpäevas rottidel või 100 mg/kg ööpäevas küülikutel. Fertiilsust, prenataalset arengut ja postnataalset arengut ei mõjutanud rottidel annused kuni 250 mg/kg ööpäevas. Rottidele ja küülikutele manustatud annused viisid vastavalt 1...4 ja 5 korda suuremate süsteemse ekspositsiooni väärtuste saavutamiseni võrreldes inimesele soovitatava maksimaalse annusega (300 mg).

Farmakoloogilised ohutusuurinud ei näidanud ühtki kõrvaltoimet närvi-, hingamis- või kardiovaskulaarfunktsioonidele. Toimed loomadel korduva annusega toksilisuse uuringutes olid kooskõlas teadaoleva lokaalse ärritava toimega või aliskireeni oodatava farmakoloogilise toimega.

#### Amlodipiin

Amlodipiini ohutusandmed on hästi selgitatud nii kliiniliselt kui ka mittekliiniliselt.

#### *Reproduktiivtoksikoloogia*

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktsiooni uuringutes ilmnisid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) sünnituse edasilükkumine, sünnitustegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

### *Fertiilsuse vähenemine*

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne\* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m<sup>2</sup> kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesülaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti spermide tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

### *Kartsinogenees, mutagenees*

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnenud mingisuguseid kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m<sup>2</sup> alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem\*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimiga seotud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

\* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

### Hüdroklorotiasiid

Prekliinilised hindamised, et toetada hüdroklorotiasiidi manustamist inimestele, hõlmasid *in vitro* genotoksilisuse uuringuid ning reproduktsioonitoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid närilistel. Hüdroklorotiasiidi kohta on saadud ulatuslikke andmeid, mida kajastatakse vastavates lõikudes.

Mõlemast soost hiirte ja rottidega läbi viidud uuringutes, kus loomadele manustati toiduga hüdroklorotiasiidi annustes vastavalt kuni 100 ja 4 mg/kg ööpäevas enne paaritumist ja tiinuse kestel, ei täheldatud kahjulikke toimeid fertiilsusele. Need hiirtele ja rottidele manustatud hüdroklorotiasiidi annused peegeldavad vastavalt 19- ja 1,5-kordset inimesele maksimaalselt soovitatavat annust mg/m<sup>2</sup> põhjal. (Arvutuste käigus on aluseks võetud suukaudne annus 25 mg ööpäevas ja patsient kehakaaluga 60 kg.)

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti südamik

Mikrokristalne tselluloos

Krospovidoon

Povidoon

Magneesiumstearaat

Kolloidne veevaba räni

#### Kate

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Makrogool

Talk

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu kalenderblistrid  
2 aastat

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu blistrid  
2 aastat

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblistrid:  
18 kuud

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu kalenderblistrid  
Üksikpakend sisaldab 14, 28, 56, 98 tabletti

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu blistrid  
Üksikpakend sisaldab 30, 90 tabletti  
Üheannuseline pakend (perforeeritud üheannuseline blister), mis sisaldab 56x1 tabletti  
Üheannuselised mitmikpakendid (perforeeritud üheannuseline blister) sisaldab 98x1 tabletti  
(2 pakendit, mis sisaldavad 49x1 tabletti)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblistrid:  
Üksikpakend sisaldab 14, 28, 56 tabletti  
Mitmikpakendid sisaldavad 98 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/037-048

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. november 2011  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina), 10 mg amlodipiini (besülaadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Pruun, kumer, ovaalne, viltulõigatud äärte ja õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele poolele on pressitud „VIV” ning teisele „NVR”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Rasitrio on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni asendusravina täiskasvanud patsientidele, kellel samal ajal manustatud aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi tagavad piisava vererõhu languse annustes, nagu kombinatsioonpreparaadis sisalduvates annustes.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Rasitrio soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi eraldi tablettidena samal kellaajal kasutavad patsiendid võib üle viia fikseeritud kombinatsiooniga Rasitrio tabletile, mis sisaldab samu koostisaineid samades annustes.

Fikseeritud annustega kombinatsiooni on lubatud kasutada alles pärast seda, kui samal ajal manustatavate üksikkoostisainetega on annuse tiitrimise järel saavutatud stabiilne toime. Annus tuleb määrata individuaalselt ning kohandada seda patsiendi kliinilise ravivastuse alusel.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad patsiendid vanuses 65 aastat ja rohkem*

On tõendeid hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimete riski tõusuks 65-aastastel või vanematel patsientidel, keda on ravitud Rasitrio-ga. Seetõttu tuleb olla eriti tähelepanelik, kui Rasitrio-t manustatakse 65-aastastele või vanematele patsientidele.

Aliskireeni soovitatav algannus sellel patsientide rühmal on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

##### *Eakad patsiendid vanuses 75 eluaastat ja rohkem*

Andmed Rasitrio kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on piiratud (vt lõik 5.2). Rasitrio kasutamine 75-aastastel või vanematel patsientidel peab olema piiratud patsientidega, kellel vererõhu kontroll on saavutatud aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegsel

manustamisel ilma kaasnevate probleemideta, eriti hüpotensioonita. On vajalik ülim ettevaatus, sealhulgas sagedasem vererõhu jälgimine (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) vastavalt 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ja 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Rasitrio vastunäidustatud anuuriaga patsientidel ja raske neerukahjustusega patsientidel (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Rasitrio samaaegne kasutamine koos angiotensiin II retseptori blokaatorite (ARB) või angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Rasitrio on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleb olla Rasitrio manustamisega ettevaatlik. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide jaoks ei ole amlodipiini annustamisoovitusi kehtestatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Lapsed*

Rasitrio ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos vähese veega. Rasitrio-t tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Rasitrio-t ei tohi võtta koos greipfruudimahlaga (vt lõik 4.5).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete, teiste dihhüdropüridiini derivaatide või teiste sulfoonamiidi derivaatide suhtes.
- Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.6).
- Anuuria.
- Raske neerukahjustus (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Hüponatreemia, hüperkaltseemia, sümptomaatiline hüperurikeemia ja refraktaarne hüpokaleemia.
- Raske maksakahjustus.
- Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Aliskireeni samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).
- Raske hüpotensioon.
- Šokk (sh kardiogeenne šokk).
- Vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt raske aordistenoos).
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Üldine

Raske ja püsiva kõhulahtisuse tekkimisel tuleb ravi Rasitrio-ga katkestada (vt lõik 4.8).

Nagu kõikide antihüpertensiivsete ravimite puhul, võib ülemäärane vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insuldi teket.

Sümptomaatilist hüpotensiooni esines tüsistumata hüpertensiooni foonil Rasitrio-ga ravi saanud patsientidel sagedamini kui nendel, keda raviti aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hüdroklorotiasiidi või amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kaksikkombinatsioonidega.

Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes võivad tekkida suurema tõenäosusega allergia ja bronhiaalastmaga patsientidel.

##### Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi ajal ei ole kindlaks tehtud.

##### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Riskirühma patsientidel on teatatud hüpotensiooni, sünkoobi, rabanduse, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni muutuste juhtumitest (sealhulgas akuutne neerupuudulikkus). Eriti kui on kombineeritud seda süsteemi mõjutavaid ravimeid (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad aliskireeni ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori (AKE inhibiitori) või angiotensiin II retseptori blokaatori (ARB) kasutamisega soovitatav. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, tuleb jälgida vererõhku, neerufunktsiooni ja elektrolüüte.

Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vt lõik 4.3).

##### Geriaatrilised patsiendid vanuses 65 eluaastat ja rohkem

Rasitrio manustamisel patsientidele vanuses 65 eluaastat või rohkem tuleb olla eriti ettevaatlik. Sümptomaatilist hüpotensiooni esines tüsistumata hüpertensiooni foonil Rasitrio-ga ravi saanud patsientidel sagedamini kui nendel, keda raviti aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hüdroklorotiasiidi või amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kaksikkombinatsioonidega. Patsiendid vanuses 65 eluaastat või rohkem on ravi järel Rasitrio-ga vastuvõtlikumad hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimetele (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

##### Geriaatrilised patsiendid vanuses 75 eluaastat ja rohkem

Efektiivsus- ja ohutusandmed Rasitrio kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on väga piiratud. On vajalik eriline ettevaatus, sealhulgas sagedasem vererõhu jälgimine (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

##### Südamepuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientidel tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini, kasutada ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

Rasitrio puhul puuduvad andmed kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse kohta südamepuudulikkusega patsientidel (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kellel südamepuudulikkust ravitakse furosemiidi või torasemiidiga, tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).



### Sümptomaatilise hüpotensiooni risk

Rasitrio-ga ravi alustamise järgselt võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon järgmistel juhtudel:

- Väljendunud vedelikuvaeguse või naatriumivaegusega patsiendid (nt patsiendid, kes saavad suuri diureetikumi annuseid)
- Aliskireeni ja teiste RAASi mõjutavate ainete kooskasutamine.

Vedeliku- või naatriumivaegus tuleb korrigeerida enne Rasitrio manustamist või tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise all.

### Elektrolüütide tasakaaluhäired

Ravi Rasitrio-ga tohib alustada ainult pärast hüpokaleemia ja samaaegse hüpomagneseemia korrigeerimist. Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüpokaleemia esmase avaldumise või olemasoleva hüpokaleemia süvenemiseni. Tiasiiddiureetikume tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevate haigusseisunditega kaasneb suurenenud kaaliumikadu, näitaks soolakaotusega seotud nefropaatiad ja prerenaalne (kardiogeenne) neerufunktsiooni kahjustus. Kui hüpokaleemia tekib ravi ajal hüdroklorotiasiidiga, tuleb Rasitrio kasutamine katkestada kuni kaaliumitaseme stabiliseerumiseni.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib tekkida hüpokaleemia. Hüpokaleemia risk on suurem patsientidel, kellel esineb maksatsirroos, kiire diurees, kes ei saa suu kaudu piisavalt elektrolüüte ja kes saavad samaaegset ravi kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Vastupidi on turuletulekujärgselt aliskireeniga täheldatud kaaliumitaseme tõusu seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete või mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd). Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis AKE inhibiitorite või ARB-idega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 4.8).

Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüponatreemia ja hüpokloreemilise alkaloosi esmase avaldumise või olemasoleva hüponatreemia süvenemiseni. Täheldatud on hüponatreemiat, millega kaasnevad neuroloogilised sümptomid (iiveldus, süvenev desorientatsioon, apaatia). Ravi hüdroklorotiasiidiga tohib alustada ainult pärast eelneva hüponatreemia korrigeerimist. Juhul kui ravi ajal Rasitrio-ga tekib raske või äkiline hüponatreemia, tuleb ravi katkestada kuni hüponatreemia normaliseerumiseni.

Kõiki tiasiiddiureetikume saavaid patsiente tuleb perioodiliselt jälgida elektrolüütide (eriti kaaliumi, naatriumi ja magneesiumi) tasakaalu häirete suhtes.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kergelt suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Rasitrio on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Rasitrio-ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidide kasutamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

Puuduvad tõendid selle kohta, et Rasitrio vähendaks või ennetaks diureetikumidest põhjustatud hüponatreemiat. Kloriidivaegus on tavaliselt kerge ega vaja enamasti ravi.

### Neerukahjustus ja neerusiirdamine

Tiasiiddiureetikumid võivad kroonilise neeruhaigusega patsientidel põhjustada asoteemiat. Kui Rasitrio-t kasutatakse neerukahjustusega patsientidel, on soovitatav seerumi elektrolüütide, sealhulgas kaaliumi-, kreatiniini- ja kusi-happe taseme perioodiline jälgimine. Puuduvad andmed hüpertensiooniga patsientide kohta, kellel on raske neerukahjustus (seerumi kreatiniinisaldus  $\geq 150$   $\mu\text{mol/l}$  või 1,70 mg/dl naistel ja  $\geq 177$   $\mu\text{mol/l}$  või 2,00 mg/dl meestel ja/või glomerulaarfiltratsiooni (GFR) kiirus <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anamneesis dialüüs, nefrootiline

sündroom või renovaskulaarne hüpertensioon. Rasitrio on vastunäidustatud hüpertensiooni ja raske neerukahjustusega (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) või anuuriaga patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.3). Annust ei ole vaja muuta kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel.

Nagu teiste RAAS-i mõjutavate ravimite puhul, tuleb ka Rasitrio manustamisega olla ettevaatlik, kui samal ajal esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüpovolemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Aliskireeni ja AKE inhibiitorite või ARB-ide samaaegne kasutamine on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmine koheselt lõpetada.

Puudub Rasitrio manustamiskogemus patsientidel, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine, mistõttu tuleb nendel patsientidel olla ravimi kasutamisega ettevaatlik.

#### Maksakahjustus

Rasitrio on vastunäidustatud hüpertensiooni ja raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Rasitrio manustamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; soovituslikke annuseid ei ole kindlaks määratud.

#### Aordi- ja mitraalstenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, peab amlodipiini kasutamisel aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientidel olema eriti ettevaatlik.

#### Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiidid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihappe sisalduse suurenemist seerumis. Rasitrio ravi ajal võib diabeediga patsientidel olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüpoplükeemiliste ravimite annuseid. Rasitrio kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga patsientidel (vt lõik 4.3).

Hüdroklorotiasiidid sisalduse tõttu on Rasitrio vastunäidustatud sümptomaatilise hüperurikeemia korral (vt lõik 4.3). Hüdroklorotiasiidid toimele võib suurendada kusihappe sisaldus seerumis selle aeglustunud kliirensi tõttu, mille tagajärjel võib tekkida või süveneda hüperurikeemia, samuti võib see tundlikel patsientidel vallandada podagra.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Rasitrio on vastunäidustatud hüperkaltsiemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltsiemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltsiemia, tuleb ravi Rasitrio-ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltsiemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

#### Neeruarteri stenoos

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Rasitrio kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi mõjutavate ravimite puhul, on ka aliskireeniga ravitud neeruarteri stenoosiga patsientidel suurenenud risk neerupuudulikkuse, sh akuutse neerupuudulikkuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

### Anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem

Turuletulekujärgselt on aliskireenravi ajal teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo-, huulte, kõri- ja/või keeleturse).

Mitmel sellisel patsiendil oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate teiste ravimpreparaatide, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega (vt lõik 4.8).

Eriiline ettevaatlikkus on vajalik patsientide puhul, kellel on eelsoodumus ülitundlikkusele.

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Anafülaktilise reaktsiooni või angioödeemi tekkimisel tuleb Rasitrio kasutamine kohe lõpetada ning alustada asjakohast ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Patsiente tuleb informeerida vajadusest teatada arstile kõikidest allergilisele reaktsioonile viitavatest sümptomitest, eriti hingamis- või neelamisraskustest, näo-, jäsemete, silmade, huulte või keeletursest. Keele, häälepilu või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

### Valgustundlikkus

Tiasiididiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib Rasitrio ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

### Äge suletud nurga glaukoom

Hüdroklorotiasiidi (sulfoonamiid) on seostatud idiosünkraatilise reaktsiooniga, mille tagajärjel tekib äge mööduv müoopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomite hulka kuuluvad äge nägemisteravuse langus või silmavalu, mis tüüpiliselt tekivad tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Kui äge suletud nurga glaukoom jääb ravita, võib see viia püsiva nägemise kaotuseni. Esmase ravina tuleb hüdroklorotiasiidi kasutamine võimalikult kiiresti lõpetada. Kui silmasisest rõhku ei saada kontrolli alla, võib olla vaja kohest medikamentooset või kirurgilist ravi. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskiteguriteks võivad olla anamneesis esinev allergia sulfoonamiidide või penitsilliini suhtes.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teave Rasitrio koostoimete kohta

Hüpertensiooniga patsientidel läbi viidud farmakokineetilise populatsioonianalüüsi tulemusena kliiniliselt olulisi muutusi aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi püsikontsentratsiooni (AUC) ega  $C_{max}$ -i osas vastavate kaksikravidega võrreldes ei täheldatud.

*Kaaliumitaset mõjutavad ravimid:* Hüdroklorotiasiidi kaaliumisisaldust vähendavat toimet nõrgendab aliskireeni kaaliumisäästev toime. Samas tugevdavad hüdroklorotiasiidi seerumi kaaliumisisaldust vähendavat toimet teised ravimid, mis on seotud kaaliumi kaotuse ja hüpokaleemiaga (nt teised kaliureetilised diureetikumid, kortikosteroidid, lahtistid, adrenokortikotroopne hormoon (AKTH), amfoteritsiin, karbenoksoloon, penitsilliin G, salitsüülhappe derivaadid). Vastupidiselt võib

samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega, MSPVAdega või teiste ainetega, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) viia kaaliumisisalduse suurenemiseni seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainetega samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ning ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

*Ravimid, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused:* Regulaarset seerumi kaaliumisisalduse jälgimist soovitatakse juhul, kui Rasitrio-t manustatakse koos ravimitega, mida mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused (nt südameglükosiidid, antiarütmikumid).

*Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid), atsetüülsalitsüülhape ja mitteselektiivsed MSPVA'd:* Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega võivad MSPVA'd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. MSPVA'd võivad samuti nõrgendada hüdroklorotiasiidi diureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja hüdroklorotiasiidi ning MSPVA'de samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab Rasitrio kombineerimisel MSPVA'dega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

#### Teave aliskireeni koostoimete kohta

*Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).*

- *Kahekordne RAAS blokaad*

Aliskireeni kombinatsioon koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid*

Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toimel suureneb 75 mg aliskireeni C<sub>max</sub> ligikaudu 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Tõus võib olla suurem aliskireeni suuremate annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toimel suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C<sub>max</sub> vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Ei ole soovitatav (vt lõik 4.2)*

- *Greipfruudimahla*

Greipfruudimahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja C<sub>max</sub> väärtuste languseni. Greipfruudimahla tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga põhjustas aliskireeni AUC 61% vähenemise ja tarvitamine koos 300 mg põhjustas aliskireeni AUC 38% vähenemise. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest greipfruudimahla poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu greipfruudimahla koos Rasitrio-ga tarvitada.

*Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus*

- *P-gp koostoimed*

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni imendumisel soolde ja eritumisel sapiga. P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust ligikaudu 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada aliskireeni biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka substraatide valikut koe omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada kontsentratsiooni suhet koest plasmasse. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimise astmest.

- *Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid*

Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toimetel peagi jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiridesse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli koosmanustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktis ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel koos ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

- *Kaaliumitaset mõjutavad ravimid*

Samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete, MSPVA' dega või teiste ainete, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) võib suurendada kaaliumisisalduse seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainete samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik. Aliskireeni ja ARB-ide või ACE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ning ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Furosemiid ja torasemiid*

Aliskireeni ja furosemiidi suukaudne koosmanustamine ei mõjutanud aliskireeni farmakokineetikat, kuid vähendas furosemiidi ekspositsiooni 20...30% võrra (aliskireeni mõju intramuskulaarselt või intravenoosselt manustatavale furosemiidile ei ole uuritud). Võrreldes ainult furosemiidi manustamisega vähenes furosemiidi mitmekordse annuse (60 mg/ööpäevas) ja aliskireeni (300 mg/ööpäevas) koosmanustamise järgselt südamepuudulikkusega patsientidele naatriumi eritumine uriiniga ja uriini hulk esimese 4 tunni jooksul vastavalt 31% ja 24% võrra. Samaaegselt furosemiidi ja 300 mg aliskireeniga ravitud patsientide keskmine kehakaal (84,6 kg) oli kõrgem kui ainult furosemiidiga ravitud patsientide kehakaal (83,4 kg). Väiksemaid muutusi furosemiidi farmakokineetikas ja efektiivsuses täheldati aliskireeni annusega 150 mg/ööpäevas.

Olemasolevad kliinilised andmed ei näita, et aliskireeniga koosmanustamisel suureneksid torasemiidi annused. Torasemiidi eritumist neerude kaudu vähendab orgaaniliste anioonide transporter (OAT). Aliskireen eritub neerude kaudu vähesel määral, suukaudsel manustamisel eritub ainult 0,6% aliskireeni annusest uriiniga (vt lõik 5.2). Siiski on näidatud, et aliskireen on orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidi 1A2 (OATP1A2) substraat (vt koostoimed orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitoritega), seega võib aliskireen potentsiaalselt vähendada torasemiidi ekspositsiooni plasmas mõjutades imendumisprotsessi.

Seetõttu on patsientidel, kes saavad nii suukaudset furosemiidi või torasemiidi kui aliskireeni, ravi alustamisel furosemiidi või torasemiidi ja aliskireeniga ja annuse kohandamisel soovitatav furosemiidi või torasemiidi toimet jälgida, et vältida muutusi ekstratsellulaarse vedeliku mahus ja võimalikku vedeliku ülekoormust (vt lõik 4.4).

- *Varfariin*

Aliskireeni toimet varfariini farmakokineetikale ei ole kindlaks määratud.

- *Koostoime toiduga*

Väikese ja suure rasvasisaldusega toidud on oluliselt vähendanud aliskireeni imendumist (vt lõik 4.2).

*Koostoimed puuduvad*

- Ravimid, mida on uuritud aliskireeni kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, pioglitason, allopurinool, isosorbiid-5-mononitrat ja hüdroklorotiasiid. Koostoimeid ei ole kindlaks tehtud.

- Aliskireeni manustamisel koos metformiini ( $\downarrow$ 28%), amlodipiini ( $\uparrow$ 29%) või tsimetidiiniga ( $\uparrow$ 19%) muutus aliskireeni  $C_{\max}$  või AUC 20...30%. Manustamisel koos atorvastatiiniga suurenesid aliskireeni püsikontsentratsiooni AUC ja  $C_{\max}$  50%. Aliskireeni samaaegsel manustamisel puudus oluline toime atorvastatiini, metformiini või amlodipiini farmakokineetikale. Selle tulemusena ei ole vaja muuta aliskireeni või teiste samaaegselt manustatavate ravimite annust.

- Aliskireen võib veidi vähendada digoksiini ja verapamiili biosaadavust.

- *CYP450-ga seotud koostoimed*

Aliskireen ei inhibeeri CYP450 isoensüüme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireen ei indutseeri CYP3A4. Seetõttu aliskireen ei tohiks mõjutada ravimite süsteemset ekspositsiooni, mis inhibeerivad või indutseerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende kaudu. Aliskireen metaboliseerub minimaalselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Seega koostoimeid CYP450 isoensüümide inhibitsioonist või induktsioonist ei ole oodata. Siiski CYP3A4 inhibiitorid mõjutavad sageli ka P-gp. CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, mis samuti inhibeerivad P-gp, võib oodata suurenenud aliskireeni ekspositsiooni (vt. teisi P-glükoproteiiniga seotud koostoimed lõigus 4.5).

- *P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid*

Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenolooli, digoksiini, amlodipiini ega tsimetidiiniga. Manustamisel koos atorvastatiiniga (80 mg) suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsiooni AUC ja  $C_{\max}$  50%. Katseloomadel on kindlaks tehtud, et aliskireeni biosaadavusel on määrava tähtsusega P-gp. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seetõttu vähendada aliskireeni biosaadavust.

- *Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid*

Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraatide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt koostoimeid greipfruudi mahlagaga).

Teave amlodipiini koostoimete kohta

Teiste ravimite toime amlodipiinile

*Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus*

- *CYP3A4 inhibiitorid*

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini ekspositsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

- *CYP3A4 indutseerijad*

Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate toimest amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) samaaegsel manustamisel võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Seetõttu tuleb amlodipiini koos CYP3A4 indutseerijatega manustada ettevaatusega.

- *Greipfruudimahla*

Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlagaga ei ole soovitatav, kuna biosaadavus võib mõnedel patsientidel tõusta, mille tulemusena tugevneb vererõhku langetav toime.

- *Dantroleen (infusioon)*

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiaid ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).

*Amlodipiini toime teistele ravimitele*

- Amlodipiini vererõhku alandavad toimed summeeruvad teiste antihüpertensiivsete ravimite vererõhku alandavate toimetega.
- Mitme 10 mg amlodipiini annuse ja 80 mg simvastatiini samaaegne manustamine viis simvastatiini ekspositsiooni 77% suurenemiseni võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg päevas.

*Koostoimed puuduvad*

- Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini, varfariini ega tsüklosporiini farmakokineetikat.

Täiendav informatsioon hüdroklorotiasiidi koostoimete kohta

Samaaegsel manustamisel võib järgmistel ravimitel olla koostoimeid tiasiiddiureetikumidega:

*Ei ole soovitatav*

- *Liitium*

Tiasiidide toimel väheneb liitiumi renaalne kliirens, seetõttu võib hüdroklorotiasiidi manustamisel suureneada liitiumimürgistuse oht. Liitiumi ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vajalik, soovitatakse samaaegse manustamise ajal hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust.

*Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus*

- *Alkohol, barbituraadid ja narkootilised ained*

Tiasiiddiureetikumide manustamisel koos ainetega, millel on samuti vererõhku langetav toime (nt sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivsuse vähendamine või otsene vasodilatatsioon), võib ortostaatiline hüpotensioon süveneda.

- *Amantadiin*

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete risk.

- *Diabeedivastased ravimid (nt insuliin ja suukaudsed diabeediravimid)*

Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada diabeediravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4). Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.

- *Antikolinergilised ravimid teised seedetrakti motoorikat mõjutavad ravimid*

Antikolinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suureneada seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Vastupidi on oodata, et prokineetilised ained nagu tsisapriid võivad vähendada tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavust.

- *Podagra raviks kasutatavad preparaadid*

Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.

- *Ravimid, mis võivad esile kutsuda torsades de pointes'i tekke*  
Hüpokaleemia tekkeriski tõttu peab hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult kasutama koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda *torsades de pointes'*i tekke, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ja mõned antipsühhootikumid.
  
- *Seerumi naatriumisaldust mõjutavad ravimid*  
Selliste ravimite, nagu antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid jms toimel võib tugevneda diureetikumide hüponatreemiline toime. Ettevaatlik peab olema nende ravimite pikaajalisel manustamisel.
  
- *Beetablokaatorid ja diasoksiid*  
Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beeta-blokaatoritega võib suurened hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suurened diasoksiini hüperglükeemiline toime.
  
- *Ioonvahetusvaigud*  
Kolestüramiin või kolestipool vähendavad tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi imendumist. See võib viia tiasiiddiureetikumide subterapeutilise toimeni. Selle koostoime võimaluse aitab miinumumini viia hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamisaegade muutmine nii, et hüdroklorotiasiidi manustatakse vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaikude manustamist.
  
- *D-vitamiin ja kaltsiumisoolad*  
Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentseerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiidi-tüüpi diureetikumide samaaegne kasutamine võib patsientidel, kellel on soodumus hüperkaltseemia tekkeks (nt hüperparatüroidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad haigused), viia hüperkaltseemia tekkeni, suurendades kaltsiumi tagasiimendumist neerutorukestes.
  
- *Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid*  
Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada lihasrelaksantide, näiteks kuraare derivaatide toimet.
  
- *Tsütotoksilised ravimid*  
Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müoelosupressiivset toimet.
  
- *Digoksiin või teised digitaalse glükosiidid*  
Tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustavad digitaalisest tingitud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4).
  
- *Metüüldopa*  
Hüdroklorotiasiidi ja metüüldopa samaaegsel kasutamisel on üksikjuhtudel kirjeldatud hemolüütilise aneemia teket.
  
- *Joodi sisaldavad kontrastained*  
Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suurtes annustes joodipreparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.
  
- *Pressoorset amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin)*  
Hüdroklorotiasiid võib vähendada pressoorsete amiinide, näiteks noradrenaliini toimet. Selle toime kliiniline tähtsus on teadmata ning ei ole piisav, et välistada nende kasutamist.



## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasitrio-t määravad arstid peavad viljakas eas naisi nõustama võimalike riskide suhtes raseduse ajal. Enne planeeritavat rasedust tuleb üle minna sobivale alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, sest naised, kes plaanivad rasestuda, ei tohi Rasitrio-t kasutada.

### Rasedus

Aliskireeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Rottidel ja küülikutel ei olnud aliskireen teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärarendite ja vastsündinu surmaga. Nagu ka teisi otseselt reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavaid ravimeid, ei tohi ka aliskireeni kasutada raseduse esimese trimestri ajal, või rasedust planeerivatel naistel ning ravim on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3).

Amlodipiini ohutus rasedusele ei ole tõestatud. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud rottidega ei ole näidanud mingit toksilisust, välja arvatud sünnituse hilinemine ja sünnitustegevuse pikenedamine annuste korral, mis on 50 korda suuremad kui maksimaalsed soovitatavad annused inimesel (vt lõik 5.3). Raseduse ajal kasutamist soovitatakse ainult siis, kui puudub ohutum alternatiiv ja kui haigus ise kujutab endast suuremat riski emale ja lootele.

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toime mehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplasentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada raseduseaegsete tursete, raseduseaegse hüpertensiooni või preeklampsia korral, kuna esineb plasmamahu vähenemise ja platsenta hüpoperfusiooni risk ilma kasuliku mõjuta haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi rasedatel naistel kasutada kõrge vererõhu raviks välja arvatud erandjuhtumitel, kui muud ravi ei saa kasutada.

Rasitrio-t ei tohi kasutada raseduse esimese trimestril. Rasitrio on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal (vt lõik 4.3).

Raseduse avastamisel tuleb ravi Rasitrio-ga lõpetada võimalikult kiiresti.

### Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen ja/või amlodipiin erituvad rinnapiima. Aliskireen eritus lakteerivate rottide piima.

Hüdroklorotiasiid eritub vähesel määral inimese rinnapiima. Suures annuses põhjustavad tiasiiddiureetikumid intensiivset diureesi, mis võib vähendada rinnapiima produktsiooni.

Rasitrio kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Rasitrio-t kasutatakse imetamise ajal, tuleks annused hoida nii madalad kui võimalik.

### Fertiilsus

Kliinilised andmed Rasitrio kasutamise mõju kohta fertiilsusele puuduvad.

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on

ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3). Rottide fertiilsust ei mõjutanud aliskireeni manustamine annustes 250 mg/kg ööpäevas ega hüdroklorotiasiidi manustamine annustes 4 mg/kg ööpäevas (vt lõik 5.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ent autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb meeles pidada, et Rasitrio võtmise ajal võib mõnikord esineda pearinglust või uimasust.

Amlodipiinil on kerge või mõõdukas toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui amlodipiini kasutataval patsientidel esineb pearinglust, unisus, peavalu, väsimust või iiveldust, võib reaktsioonivõime olla häiritud.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

##### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Rasitrio alltoodud ohutusprofiil põhineb Rasitrio-ga kliinilistel uuringutel ja üksikute komponentide (aliskireen, amlodipiin ja hüdroklorotiasiid) teadaoleval ohutusprofiilil. Üle 75-aastaste ja vanemate patsientide puhul on Rasitrio ohutuse kohta saadud andmete hulk piiratud.

Kõige sagedasemad Rasitrio puhul märgatud kõrvaltoimed on hüpotensioon ja pearinglus. Rasitrio koostisosade (aliskireen, amlodipiin ja hüdroklorotiasiid) varem teatatud ja vastavate koostisosade peatükkides loetletud kõrvaltoimed võivad esineda ka Rasitrio puhul.

Kõrvaltoimete tabel:

Aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed on iga pealkirja all reastatud esinemissageduse järjekorras (kõige sagedasem esimesena), kasutades järgnevat põhimõtet: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

##### Teave Rasitrio kohta

<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage	Pearinglus
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	Hüpotensioon
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Sage	Perifeersed tursed

Perifeerne turse on teadaolev, annusest sõltuv amlodipiini kõrvaltoime ja seda on turustamisjärgse kogemuse kohaselt täheldatud ka aliskireeni kasutamisel. Perifeersete tursete esinemissagedus oli lühiajalises kahekordse aktiivkontrolliga uuringus Rasitrio puhul 7,1%, aliskireeni/amlodipiini kaksikkombinatsiooni puhul 8,0%, amlodipiini/hüdroklorotiasiidi puhul 4,1% ja aliskireeni/hüdroklorotiasiidi puhul 2,0%.

Hüpotensiooniga potentsiaalselt seotud mis tahes kõrvaltoimete esinemissagedus oli lühiajalises aktiivkontrolliga uuringus Rasitrio puhul 4,9% ja kaksikkombinatsioonide puhul 3,7%. Patsientidel vanuses 65 ja enam eluaastat oli esinemissagedus Rasitrio puhul 10,2% ja kaksikkombinatsioonidega 5,4%.

### Täiendav teave üksikute koostisainete kohta

Teised kõrvaltoimed, mida on varem täheldatud üksikute koostisainete puhul võivad tekkida ka Rasitrio kasutamisel, kuigi neid kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

### *Aliskireen*

Turuletulekujärgsel perioodil esinenud tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad anafülaktiline reaktsioon ja angioödeem, mis võivad esineda harva (vähem kui 1 juhtum 1000 patsiendi kohta). Kõige sagedasem kõrvaltoime on kõhulahtisus.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul:

Aliskireeni teadaolevad kõrvaltoimed on toodud järgnevas tabelis, kasutades sama klassifikatsiooni nagu fikseeritud kombinatsiooni puhul eelnevalt kirjeldatud.

<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Harv	Anafülaktilised reaktsioonid, ülitundlikkusreaktsioonid
<b>Südame häired</b>	
Sage	Peapööritus
Aeg-ajalt	Südamepekslemine, perifeerne turse
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt	Hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Aeg-ajalt	Kõha
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	Kõhulahtisus
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Teadmata	Maksahäired*, ikterus, hepatiit, maksapuudulikkus**
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), suulimaskesta reaktsioonid, lööve, kihelus, nõgestõbi
Harv	Angioödeem, erüteem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	Artralgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus, neerufunktsiooni häired
<b>Uuringud</b>	
Sage:	Hüperkaleemia
Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
Harv	Hemoglobiini taseme langus, hematokriti taseme langus, kreatiniini sisalduse suurenemine veres

\*Maksahäirete üksikud juhud kliiniliste sümptomite ja laboratoorse tõendusega rohkem väljendunud maksatalitluse düsfunktsiooni kohta.

\*\*Sealhulgas teatatud turuletulekujärgselt üks ägeda maksapuudulikkuse juhtum, mille puhul ei saa välistada põhjuslikku seost aliskireeniga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus:

Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem on esinenud ravi ajal aliskireeniga.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näitajatega.

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemi juhtudest või angioödeemile viitavatest sümptomitest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada

võivate ravimite, sealhulgas RAAS-i blokaatorid (AKE inhibiitorid või ARB-id) kasutamise järgselt.

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega.

Ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaktilistest reaktsioonidest, on teatatud ka turustamisjärgselt (vt lõik 4.4).

Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised ülitundlikkusreaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turustamisjärgselt on teatatud artralgiia esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

*Uuringud:* Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis aliskireeni manustamisel harva standardsete laboratoorsete näitajate kliiniliselt olulisi muutusi. Hüpertensiivsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes ei olnud aliskireenil kliiniliselt olulist mõju üldkolesterooli, kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL) kolesterooli, tühja kõhu tingimustes määratud triglütseriidide, tühja kõhu tingimustes määratud glükoosi- või kusihappesisaldusele.

*Hemoglobiin ja hematokrit:* Täheledata hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheledatakse ka teiste RAAS süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu AKE inhibiitorid ja ARB'id.

*Seerumi kaaliumisisaldus:* Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib tõusta teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVAde samaaegsel kasutamisel. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

*Lapsed:* 39-l hüpertensiooniga 6-17 aasta vanusel lapsel läbiviidud aliskireeni farmakokineetika uuringust on saadud vähesel määral ohutuslaseid andmeid, mille alusel kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on lastel sarnane nagu hüpertensiooniga täiskasvanutel. Nagu ka teiste RAAS blokaatorite puhul, on aliskireeniga ravitud lastel tavaliseks kõrvaltoimeks peavalu.

### *Amlodipiin*

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Väga harv	leukopeenia, trombotsütopeenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Väga harv	allergilised reaktsioonid
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga harv	hüperglükeemia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Aeg-ajalt	unetus, meeleolu kõikumised (sh ärevus), depressioon
Harv	segasusseisund

<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage	unisuus, peavalu (eriti ravi alguses)
Aeg-ajalt	treemor, düsgeusia, minestamine, hüpoesteesia, paresteesia
Väga harv	hüpertoonია, perifeerne neuropaatia
<b>Silma kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	nägemishäired (sh diploopia)
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	tinnitus
<b>Südame häired</b>	
Sage	südamepekslemine
Väga harv	müokardiinfarkt, arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade fibrillatsioon)
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	nahaõhetus
Aeg-ajalt	hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Aeg-ajalt	düspnoe, riniit
Väga harv	kõha
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	valu ülakõhus, iiveldus
Aeg-ajalt	oksendamine, düspepsia, muutused soole tühjendamises (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus), suukuivus
Väga harv	pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Väga harv	hepatiit, ikterus, maksaensüümide tõus (enamasti koos kolestaasiga)
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	alopeetsia, purpur, naha värvuse muutumine, hüperhidroos, sügelus, lööve, eksanteem
Väga harv	angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgustundlikkus
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	pahklupiirkonna turse
Aeg-ajalt	liigesevalu, lihasvalu, lihaskrambid, seljavalu
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt	urineerimishäired, öine urineerimine, sagenenud urineerimine
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Aeg-ajalt	impotentsus, günekomastia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Sage	turse, kurnatus
Aeg-ajalt	rindkerevalu, asteenia, valu, halb enesetunne
<b>Uuringud</b>	
Aeg-ajalt	kehakaalu suurenemine, kehakaalu vähenemine

On teatatud haruldastest ekstrapüramidaalse sündroomi juhudest.

### Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi on palju aastaid laialdaselt välja kirjutatud, sageli suuremates annustes kui need, mida sisaldab Rasitrio. Järgnevad kõrvaltoimed on kirjeldatud patsientidel, keda on ravitud ainult tiasiiddiureetikumidega, sealhulgas hüdroklorotiasiidiga:

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Harv	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga
Väga harv	Agranulotsütoos, luuüdi depressioon, hemolüütiline aneemia, leukopeenia
Teadmata	Aplastiline aneemia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Väga harv	Ülitundlikkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage	Hüpokaleemia
Sage	Hüperurikeemia, hüpomagneseemia, hüponatreemia
Harv	Hüperkaltseemia, hüperglükeemia, diabeetilise metaboolse seisundi halvenemine
Väga harv	Hüpokloreemiline alkaloos
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Harv	Depressioon, unehäired
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Harv	Pearinglus, peavalu, paresteesia
<b>Silma kahjustused</b>	
Harv	Nägemishäired
Teadmata	Äge suletud nurga glaukoom
<b>Südame häired</b>	
Harv	Südame rütmihäired
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	Ortostaatiline hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Väga harv	Respiratoorne distress (sh pneumoniit ja kopsuturse)
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	Söögiisu vähenemine, kerge iiveldus ja oksendamine
Harv	Ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, kõhulahtisus
Väga harv	Pankreatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Harv	Intrahepaatiline kolestaas, ikterus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Sage	Urtikaaria ja teised lööbevormid
Harv	Valgustundlikkusreaktsioon
Väga harv	Naha erütematoosluupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosluupuse reaktiveerumine, nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalnekroolüüs
Teadmata	Multiformne erüteem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Teadmata	Lihasspasm
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Teadmata	Neerufunktsiooni häire, äge neerupuudulikkus
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Sage	Impotentsus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Teadmata	Astenia, pürektsia
<b>Uuringud</b>	
Väga sage	Kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
Harv	Glükosuuria

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Rasitrio üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud antihüpertensiivse toimega.

Aliskireeni üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega.

Olemasolevad andmed on näidanud, et suur üleannustamine amlodipiini puhul võib põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektorset tahhükardiat. On registreeritud märkimisväärset ja tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni ja kaasa arvatud surmaga lõppeva šokini.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud liigest diureesist tingitud elektrolüütide sisalduse vähenemise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja dehüdratsiooniga. Üleannustamise kõige sagedasemad nähud ja sümptomid on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia tagajärjel võivad tekkida lihasspasmid ja/või südame rütmihäired, mis on seotud südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega.

### Ravi

Kui Rasitrio võtmisel esineb sümptomaatiline hüpotensioon, tuleb alustada toetavat ravi.

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon nõuab aktiivset kardiovaskulaarset toetust, sh südame ja hingamisfunktsiooni sagedast kontrollimist, jäsemete kõrgemale asetamist ja tsirkuleeriva vedeliku koguse ja diureesi jälgimist.

Veresoonkonna toonuse ja vererõhu taastamiseks võib abi olla vasokonstriktoritest, eeldusel, et nende kasutamiseks puuduvad vastunäidustused. Kaltsiumikanalit blokeeriva toime leevendamiseks võib kasu olla kaltsiumglükonaadi veenisisesest manustamisest.

Mõningatel juhtudel võib kasu olla maoloputusest. Tervete vabatahtlikega on selgunud, et söe manustamine kuni 2 tundi pärast 10 mg amlodipiini sissevõtmist vähendab amlodipiini imendumise ulatust.

Kuna amlodipiin on plasmavalkudega ülimalt hästi seonduv, siis dialüüsist tõenäoliselt abi ei ole.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal (<2% suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniini-angiotensiinisüsteemi toimivad ained; reniini inhibiitorid; ATC-kood: C09XA54

Rasitrio kombineerib kolme antihüpertensiivset ühendit, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide vererõhu kontrolli all hoidmiseks: aliskireen kuulub otsese toimega reniini inhibiitorite klassi, amlodipiin kaltsiumikanali blokaatorite klassi ja hüdroklorotiasiid tiasiiddiureetikumide klassi. Kombineeritud kasutamisel annab reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi, kaltsiumikanali kaudu vahendatud vasodilatatsiooni ja naatriumkloriidi ekskretsiooni pärssimine tulemuseks suurema vererõhu languse kui vastavad kaksikkombinatsioonid.

### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Hüpertensioonivõetel patsientidel andis Rasitrio manustamine üks kord ööpäevas annusest sõltuva kliiniliselt olulise vähenemise nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu osas, kusjuures toime püsis kogu 24-tunnise annustamisintervalli jooksul. Rasitrio puhul täheldati ulatuslikumat vererõhu langust kui mis tahes kaksikkombinatsiooni puhul, kusjuures vererõhku mõõdeti 24-tunnise ambulatoorse vererõhumonitooringu kestel iga tund, sh varastel hommikutundidel.

Rasitrio-ga viidi läbi topeltpime randomiseeritud ja aktiivkontrolliga uuring. Uuringust võttis osa 1181 patsienti, kellest 773 olid uuringu alguses mõõduka hüpertensiooniga (msSBP 160...180 mmHg) ja 408 raske hüpertensiooniga (msSBP >180 mmHg). Suur hulk patsiente olid ülekaalulised (49%), enam kui 14%-l kõigist patsientidest oli suhkurtõbi. Topeltpimedate ravi esimese nelja nädala jooksul tarvitasid patsiendid kas aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi (HCTZ) kolmikkombinatsiooni annuses 150/5/12,5 mg (N = 308) või aliskireeni/HCTZ (150/12,5 mg, N = 295), aliskireeni/amlodipiini (150/5 mg, N = 282) ja amlodipiini/HCTZ (5/12,5 mg, N = 295) kaksikkombinatsioone. Nelja nädala möödudes suurendati patsientide raviannuseid täiendavaks neljaks topeltpimedate ravi nädalaks: aliskireeni/amlodipiini/HCTZ 200/10/25 mg, aliskireeni/HCTZ 300/25 mg, aliskireeni/amlodipiini 300/10 mg ja amlodipiini/HCTZ 10/25 mg.

Selles uuringus põhjustas Rasitrio annuses 300/10/25 mg uuringu algusega võrreldes mõõduka kuni raske hüpertensiooniga patsientidel statistiliselt olulise vererõhu languse (süstoolne/diastoolne vererõhk) – 37,9/20,6 mmHg võrrelduna 31,4/18,0 mmHg aliskireeni/amlodipiini (300/10 mg) kombinatsiooni puhul, 28,0/14,3 mmHg aliskireeni/hüdroklorotiasiidi (300/25 mg) kombinatsiooni puhul ja 30,8/17,0 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiidi (10/25 mg) kombinatsiooni puhul. Raske hüpertensiooniga (SBP  $\geq$ 180 mmHg) patsientidel oli vererõhu langus uuringu algusega võrreldes Rasitrio-l 49,5/22,5 mmHg ning kaksikkombinatsioonidest aliskireeni/amlodipiini (300/10 mg) 38,1/17,6 mmHg, aliskireeni/hüdroklorotiasiidi (300/25 mg) 33,2/14,3 mmHg ja amlodipiini/hüdroklorotiasiidi (10/25 mg) 39,9/17,8 mmHg. 558 patsiendiga alarühmas, milles 65-aastased ja vanemad patsiendid olid vähe esindatud ja 75-aastased ja vanemad patsiendid olid väga vähe esindatud, põhjustas aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi (300/10/25 mg) kombinatsioon süstoolse/diastoolse vererõhu languse – 39,7/21,1 mmHg võrrelduna 31,3/18,74 mmHg aliskireeni/amlodipiini (300/10 mg) kombinatsiooni puhul, 25,5/12,5 mmHg aliskireeni/hüdroklorotiasiidi (300/25 mg) kombinatsiooni puhul ja 29,2/16,4 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni (10/25 mg) puhul (alarühm hõlmas patsiente, kellel ei esinenud ebatüüpilisi näite, defineeritud kui süstoolse vererõhu näidu (SBP) erinevus  $\geq$ 10 mmHg uuringu algusest või lõpust). Rasitrio toime oli täheldatav juba ühe nädala möödumisel ravi algusest. Mõõduka kuni raske hüpertensiooniga patsientidel oli vererõhku langetav toime sõltumatu vanusest, soost, rassist, kehamassiindeksist ja ülekaalulisusega seotud häiretest (metaboolne sündroom ja diabeet).

Rasitrio kasutamist seostati plasma reniini aktiivsuse (PRA) vähenemisega (–34%) võrreldes algtasemega, samas kui amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni puhul see näitaja suurenes (PRA +170%). PRA-le erineva mõju kliiniline tähtsus on praegu teadmata.

Avatud ohutusuurings kestusega 28...54 nädalat mõõdeti efektiivsust teisese tulemusnäitajana ning 28...54 nädalat kestnud ravi tulemusena langetas Rasitrio (annuses 300/10/25 mg) keskmisi vererõhuväärtusi (süstoolse/diastoolse) 37,3/21,8 mmHg võrra. Rasitrio efektiivsus püsis ühe aasta jooksul ja ravitoime nõrgenemise kohta mingeid tõendeid ei leitud.

Eakatel patsientidel läbi viidud randomiseeritud topeltpimedas ja aktiivkontrolliga 36-nädalases uuringus, kus varasema aliskireeni/HCTZ 300/25 mg raviga ei olnud saavutatud piisavat vererõhu langust (SBP  $\geq$ 140 mmHg), täheldati Rasitrio 300/10/25 mg annusega 36 ravinädala järel kliiniliselt olulist vererõhu langust (mSSBP/msDBP 15,0/8,6 mmHg 22. nädalal, langus 36. nädalaks 30,8/14,1 mmHg).



Läbi viidud kliinilistes uuringutes on Rasitrio-t manustatud rohkem kui 1155 patsiendile, sh 182 patsiendile veel ühe või enama aasta jooksul. Ravi ajal Rasitrio annustega kuni 300 mg/10 mg/25 mg oli üldine kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane vastavate kaksikkombinatsioonide manustamisel täheldatuga, v.a sümptomaatiline hüpotensioon. Hüpotensiooniga potentsiaalselt seotud mis tahes kõrvaltoimete esinemissagedus oli lühiajalises kontrollitud uuringus Rasitrio puhul 4,9% ja kaksikkombinatsioonide puhul kuni 3,7%. Patsientidel vanuses 65 ja enam eluaastat oli esinemissageduseks Rasitrio puhul 10,2% ja kaksikkombinatsioonidega 5,4%.

Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud soost, vanusest (välja arvatud sümptomaatiline hüpotensioon), kehamassiindeksist, rassist ega etnilisest kuuluvusest. Kõrvalnähud on tavaliselt olnud kerge ja mööduva iseloomuga. Üle 75-aastaste või oluliste kaasuvate kardiovaskulaarsete haigustega patsientide kohta käivad ohutusandmed on äärmiselt piiratud. Kliiniliste kõrvaltoimete tõttu tuli ravi katkestada 3,6%-l Rasitrio-t saanud patsientidest, vastav näitaja oli aliskireeni/amlodipiini rühmas 2,4%, aliskireeni/hüdroklorotiasiidi rühmas 0,7% ja amlodipiini/hüdroklorotiasiidi rühmas 2,7%.

### Aliskireen

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi (RAAS) aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ning vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS-i inhibeerivad ained [angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorite blokaatorid (ARB)] põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorset suurenemist, väheneb hüpertensiivsetel patsientidel aliskireenravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Sarnast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Praegusel ajal pole teada PRA'le erineva mõju kliiniline tähtsus.

### *Hüpertensioon*

Hüpertensiivsetel patsientidel viis aliskireeni 150 mg ja 300 mg annuste üks kord ööpäevas manustamine nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (kasuliku toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli diastoolse vererõhu maksimaalse ja minimaalse languse keskmine suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Antihüpertensiivne toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest. Aliskireeni kasutamist on uuritud 1864-l 65-aastaselt ja vanemal patsiendil ning 426-l 75-aastaselt ja vanemal patsiendil.

Aliskireeni monoterapia uuringutes on täheldatud teiste antihüpertensiivsete ravimite rühmadega (sh teatud AKE inhibiitorid ja ARB) võrreldavat vererõhku langetavat toimet. Diureetikumiga (hüdroklorotasiid, HCTZ) võrreldes langetas aliskireeni 300 mg annus süstoolset/diastoolset vererõhku 17,0/12,3 mmHg võrra, võrreldes langusega 14,4/10,5 mmHg võrra HCTZ 25 mg toimele 12 ravinädala möödudes.

Kombinatsioonravi uuringud on olemas aliskireeni lisamisel hüdroklorotasiidile (diureetikum), amlodipiinile (kaltsiumikanali blokaator) ja atenoolile (beetablokaator). Need kombinatsioonid olid hästi talutavad. Hüdroklorotasiidile lisamisel kutsus aliskireen esile aditiivse vererõhku langetava toime.

Aliskireenil põhinenud ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilipõhise raviga 9 kuud kestnud samaväärsusuuringus 901-l essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil ( $\geq 65$  aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotasiidi (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas

vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas raviõlas oli talutavus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel geriaatrilisel patsiendil vanuses 65 eluaastat ja rohkem ning geriaatrilisel patsiendil vanuses 75 eluaastat ja rohkem (30%), alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurused aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kasutamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist või toimet pulsisagedusele. Ülemäärast vererõhu langust täheldati aeg-ajalt (0,1%) tüsistumata hüpertensiooniga patsientidel, kes said aliskireeni monoterapiana. Hüpotensioon tekkis aeg-ajalt (<1%) ka kombinatsioonravi puhul teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järkjärgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

Lisaks ei täheldatud 36-nädalases uuringus, kus osales 820 isheemilise vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsienti, vasaku vatsakese remodelleerumise muutusi, mida hinnati vasaku vatsakese lõppüstoolse mahu järgi aliskireeni kasutamisel võrreldes platseboga lisaks foonravile.

Kardiovaskulaarse suremuse, südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise, korduva südamelihase infarkti, insuldi ja elustatud äkksurma kombineeritud esinemissagedused olid sarnased aliskireeni grupis ja platsebogrupis. Kuid aliskireeni saavatel patsientidel oli platsebogrupiga võrreldes oluliselt suurem hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renaalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) koos või ilma kardiovaskulaarhaigusega. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireen 300 mg platseboga lisamisel standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määraks 1,11 platsebo kasuks (95% Usaldusintervall: 1,00, 1,23, 2-poolne p=0,05). Lisaks märgati platseboga võrreldes aliskireeni puhul kõrvaltoimete esinemise tõusu (37,9% vs. 30,2%). Eriti olid suurenenud neerufunktsiooni häirete (14,0% vs. 12,1%), hüperkaleemia (38,9% vs. 28,8%), hüpotensiooniga seotud kõrvaltoimete (19,7% vs. 16,2%) ja rabanduse (komisjoni poolt hinnatud tulemusnäitaja) (3,4% vs. 2,6%) esinemine. Rabandust esines rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

Aliskireeni toime suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele on praegu teadmata.

Andmed aliskireeni pikaajalise tõhususe kohta südamepuudulikkusega patsientidel hetkel puuduvad (vt lõik 4.4).

#### *Südame elektrofüsioloogia*

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseboga ja aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus kasutati standardset ja Holter-elektrokardiograafiat, ei teatatud ühestki toimest QT intervallile.

## Amlodipiin

Rasitrio amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame- ja veresoonte silelihaskudedesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeersete veresoonte vastupanu kui langeb vererõhk. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihidropüridiini kui mitte-dihidropüridiini seondumiskohtadega.

Südamelihase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumiioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ionikanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensioonivastastel patsientidel väheneb amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

Nagu ka teiste kaltsiumikanali blokaatorite puhul, on puhkeolekus ja koormusel mõõdetud südamefunktsiooni hemodünaamilised näitajad amlodipiiniga ravitud normaalse vatsakeste funktsiooniga patsientidel üldjuhul näidanud südameindeksi vähest suurenemist ilma olulise mõjuta  $dP/dt$ -le või vasaku vatsakese lõppdiastoolsele rõhule või mahule. Hemodünaamika uuringutes ei ole amlodipiinil negatiivset inotroopset toimet, kui seda manustada terapeutilistes annustes tervetele loomadele ja inimestele (isegi koos beetablokaatoritega manustamisel inimestele).

Amlodipiin ei muuda tervetel loomadel ega inimestel sinuatriaalsõlme funktsiooni või atrioventrikulaarset ülejuhet. Kliinilistes uuringutes, kus amlodipiini manustati koos beetablokaatoritega hüpertensiooni või stenokardiaga patsientidele, ei täheldatud elektrokardiograafiliste näitajate muutusi.

Amlodipiin on näidanud soodsaid kliinilisi toimeid kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud koronaararterite haigusega patsientidel.

### *Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel*

Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, peaks kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidele manustama ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

### *Kasutamine hüpertensiooniga patsientidel*

Viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks antihüpertenstiivse ja lipiide langetava ravi uuringuks (ALLHAT), et võrrelda uuemaid medikamentoosseid ravimeetodeid: amlodipiin 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriil 10...40 mg ööpäevas (AKE-inhibiitor) esmavaliku ravina võrreldes tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensioonivastast patsienti vanuses 55 aastat ja rohkem ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel oli vähemalt üks südamepõrgarteritõve lisariskitegur, mille hulka kuuluvad eelnev müokardiinfarkt või -insult (>6 kuud enne uuringusse kaasamist) või dokumenteeritud muu ateroskleroosiline südame-veresoonkonna haigus (kokku 51,5%), 2. tüüpi diabeet (36,1%), kõrge tihedusega lipoproteiin kolesterool <35 mg/dl või <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammi või ehkardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine käesoleval hetkel (21,9%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli surmaga lõppev südamepärargariteritõbi või mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti kombinatsioon. Puudus oluline erinevus esmases tulemusnäitajas amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: riskide suhe (RR) 0,98, 95% usaldusintervall (0,90...1,07),  $p = 0,65$ . Teiste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga [10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% usaldusintervall (1,25...1,52),  $p < 0,001$ ]. Kuid puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96. 95% usaldusintervall (0,89...1,02),  $p = 0,20$ .

### Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses torukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> sümporteri inhibeerimise, konkureerides Cl<sup>-</sup> saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Rasitrio-ga läbiviidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta essentsiaalse hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiid kombinatsioon

Pärast aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiid sisaldava fikseeritud kombinatsiooniga tableti suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne plasmakontsentratsioon 1...2 tunni jooksul, amlodipiinil 8 tunni jooksul ja hüdroklorotiasiidil 2...3 tunni jooksul. Aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiid imendumise kiirus ja ulatus on fikseeritud kombinatsiooniga tableti manustamisel sarnane individuaalsete ravimvormide puhul täheldatuga.

Toidu mõju uuringus, kus kasutati standardset suure rasvasisaldusega toitu koos 300/10/25 mg fikseeritud kombinatsiooniga tabletiga, näidati, et toit vähendas aliskireeni imendumise kiirust ja ulatust fikseeritud kombinatsioonist samamoodi nagu aliskireeni monoterapia korral. Toit ei mõjutanud fikseeritud kombinatsioonis sisalduva amlodipiini ega hüdroklorotiasiid farmakokineetikat.

### Aliskireen

#### *Imendumine*

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2...3%. Suure rasvasisaldusega toit vähendab  $C_{max}$  ja AUC väärtusi vastavalt 85% ja 70% võrra. Püsikontsentratsioonil vähendavad madala rasvasisaldusega toidud hüpertensiivsetel patsientidel  $C_{max}$  76% ja AUC<sub>0-tau</sub> 67% võrra. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

#### *Jaotumine*

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

#### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (78%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest koguanusest metaboliseeritakse.

Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenooset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

#### *Lineaarsus*

Aliskireeni ekspositsioon suureneb ebaproportsionaalselt annuse suurenedes. Pärast üksikannuse manustamist vahemikus 75...600 mg, on annuse kahekordse suurendamise tulemusena AUC ja  $C_{max}$  vastavalt ~2,3 ja 2,6 kordsed. Püsikontsentratsiooni faasis võib mitte-lineaarsus veelgi enam väljenduda. Lineaarsusest kõrvalekaldumise mehhanisme pole kindlaks tehtud. Võimalikuks mehhanismiks on transporterite küllastumine imendumiskohas või maksa-sapi kliirensi teedes.

#### *Lapsed*

Aliskireeni farmakokineetikauuringus, mis viidi läbi 39-1 hüpertensiooniga lapsel (vanuses 6-17 aastat), kes said aliskireeni graanulitena annuses 2 mg/kg või 6 mg/kg ööpäevas (3,125 mg tablett), olid farmaokineetika näitajad sarnased täiskasvanute omadega. Olemasolevate andmete põhjal vanus, kehakaal või sugu ei mõjuta oluliselt aliskireeni süsteemset ekspositsiooni (vt lõik 4.2).

#### Amlodipiin

##### *Imendumine*

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

##### *Jaotumine*

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et hüpertensiivsetel patsientidel on ligikaudu 97,5% ringlevast ravimist seondunud plasmavalkudega.

##### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Amlodipiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult (umbes 90%) inaktiivseteks metaboliitideks, 10% lähteühendist ja 60% metaboliitidest eritub uriiniga.

Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8 päevast manustamist.

##### *Lineaarsus*

Terapeutilises annusevahemikus 5 mg ja 10 mg on amlodipiinil lineaarne farmakokineetika.

#### Hüdroklorotiasiid

##### *Imendumine*

Suukaudse annuse manustamise järgselt on hüdroklorotiasiidi imendumine kiire ( $T_{max}$  umbes 2 tundi).

Toidu mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele on minimaalse kliinilise tähtsusega kui üldse. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70%.

##### *Jaotumine*

Jaotusruumala on 4...8 l/kg. Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selle sisaldus on ligikaudu kolm korda suurem kui plasmas.

##### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Hüdroklorotiasiid eritub peamiselt muutumatul kujul. Hüdroklorotiasiidi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on 6...15 tundi terminaalsetes eliminatsioonifaasis. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ning üks kord päevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Üle 95% imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.

### *Lineaarsus*

Terapeutilises vahemikus on keskmise AUC suurenemine lineaarne ja proportsionaalne annusega.

### Patsientide erirühmad

Rasitrio on efektiivne, üks kord ööpäevas manustatav hüpertensioonivastane ravim täiskasvanutele hoolimata soost, vanusest, kehamassiindeksist ja etnilisest kuuluvusest.

### *Neerukahjustus*

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Rasitrio vastunäidustatud anuuria või raske neerukahjustusega patsientidel (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.3). Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Aliskireeni farmakokineetikat on uuritud patsientidel, kellel on erineva raskusega neerupuudulikkus. Aliskireeni suhtelised AUC ja C<sub>max</sub> olid neerukahjustusega patsientidel 0,8...2 korda suuremad kui tervetel inimestel pärast ühekordse annuse manustamist ja püsikontsentratsiooni faasis. Täheldatud muutused ei olnud aga korrelatsioonis neerukahjustuse raskusega. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja aliskireeni algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Aliskireeni ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Aliskireeni samaaegne kasutamine koos ARB-ide või ACE inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.3).

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste muutustega aliskireeni farmakokineetikas (C<sub>max</sub> vähem kui 1,2 kordne muutus; AUC kuni 1,6 kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutnud oluliselt aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika.

Nagu on oodata peaaegu täielikult neerude kaudu erituvat ravimi puhul, on neerufunktsioonil märkimisväärne mõju hüdroklorotiasiidi kineetikale. Neerukahjustuse esinemisel suurenevad hüdroklorotiasiidi keskmised maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja AUC väärtused ning väheneb ravimi uriiniga eritumise kiirus. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral on märgatud hüdroklorotiasiidi AUC 3-kordset suurenemist. Raske neerukahjustusega patsientidel on märgatud AUC 8-kordset suurenemist.

### *Maksakahjustus*

Rasitrio on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Kerge kuni raske maksahaigusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika. Seetõttu ei ole kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel vaja aliskireeni algannust muuta.

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Seetõttu tuleb maksakahjustusega patsiente ravida ettevaatusega.

### *Geriaatrilised patsiendid*

Rasitrio süsteemse toime kohta geriaatrilistel patsientidel andmed puuduvad. Geriaatrilistel inimestel (>65 eluaasta) on aliskireeni AUC eraldi manustamise korral 50% kõrgem kui noortel. Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on eakatel ja noorematel patsientidel ühesugune. Geriaatrilistel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens olema vähenenud, mistõttu suureneb nii AUC kui ka eliminatsiooni poolväärtusaeg. Seetõttu on vajalik eriline ettevaatus Rasitrio manustamisel 65-aastastele ja vanematele patsientidele ja ülim ettevaatus manustamisel 75-aastastele

ja vanematele patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes. Spetsiifilised andmed hüdroklorotiasiidi toime kohta eakatel patsientidel puuduvad.

#### *Lapsed (vanus alla 18 aasta)*

Rasitrio farmakokineetikat ei ole uuritud. Populatsiooni farmakokineetika uuring viidi läbi 74-l hüpertensiooniga lapsel vanuses 1 kuni 17 aastat (34 patsienti olid vanuses 6 kuni 12 aastat ja 28 patsienti vanuses 13 kuni 17 aastat), kes said amlodipiini annuses 1,25 kuni 20 mg üks või kaks korda päevas. Lastel vanuses 6 kuni 12 aastat ja noorukitel vanuses 13 kuni 17 aastat oli tüüpiline suukaudne kliirens (CL/F) meessoost patsientidel vastavalt 22,5 ja 27,4 l/h ning naissoost patsientidel vastavalt 16,4 ja 21,3 l/h. Ekspositsioonis oli märgatav oli suur patsientidevaheline variaabelsus. Andmed alla 6 aasta vanuste laste kohta on limiteeritud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Aliskireeni/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Rasitrio mittekliinilisi toksikoloogilisi uuringuid eraldi läbi viidud ei ole, sest need uuringud on varem toimunud individuaalsete komponentidega.

Aliskireeni/hüdroklorotiasiidi ja aliskireeni/amlodipiini kombinatsioonide toksilisuse profiile on hästi iseloomustatud prekliinilistes uuringutes. Rotid talusid mõlemat kombinatsiooni üldiselt hästi. 2...13 nädalat kestnud suukaudse toksilisuse uuringutest saadud tulemused olid kooskõlas üksikkomponentide kohta käivate andmetega.

#### Aliskireen

Kartsinogeenset potentsiaali on hinnatud 2-aastases uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Kartsinogeenset toimet ei leitud. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsoole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil on teadaolev ärritav toime, tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus 300 mg annuse manustamisel saadud ohutuspiirid olid 9...11 korda suuremad väljaheite kontsentratsioonide või 6 korda suuremad limaskesta kontsentratsioonide põhjal, mis saavutati annusega 250 mg/kg ööpäevas rottide kartsinogeensusuuringus.

Aliskireenil ei olnud mutageenset toimet *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse uuringutes. Uuringud hõlmasid *in vitro* analüüse bakteri- ja imetajarakkudega ning *in vivo* uuringuid rottidel.

Aliskireeni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnenud toksilist toimet embrüole/lootele või teratogeenset toimet annuste puhul kuni 600 mg/kg ööpäevas rottidel või 100 mg/kg ööpäevas küülikutel. Fertiilsust, prenataalset arengut ja postnataalset arengut ei mõjutanud rottidel annused kuni 250 mg/kg ööpäevas. Rottidele ja küülikutele manustatud annused viisid vastavalt 1...4 ja 5 korda suuremate süsteemse ekspositsiooni väärtuste saavutamiseni võrreldes inimesele soovitatava maksimaalse annusega (300 mg).

Farmakoloogilised ohutusuurinud ei näidanud ühtki kõrvaltoimet närvi-, hingamis- või kardiovaskulaarfunktsioonidele. Toimed loomadel korduva annusega toksilisuse uuringutes olid kooskõlas teadaoleva lokaalse ärritava toimega või aliskireeni oodatava farmakoloogilise toimega.

#### Amlodipiin

Amlodipiini ohutusandmed on hästi selgitatud nii kliiniliselt kui ka mittekliiniliselt.

#### *Reproduktiivtoksikoloogia*

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktsiooni uuringutes ilmnisid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) sünnituse edasilükkumine, sünnitustegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

### *Fertiilsuse vähenemine*

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne\* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m<sup>2</sup> kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesülaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti spermide tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

### *Kartsinogenees, mutagenees*

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnenud mingisuguseid kartsinogeneense tunnuseid. Suurim annus (mg/m<sup>2</sup> alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem\*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimiga seotud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

\* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

### Hüdroklorotiasiid

Prekliinilised hindamised, et toetada hüdroklorotiasiidi manustamist inimestele, hõlmasid *in vitro* genotoksilisuse uuringuid ning reproduktsioonitoksilisuse ja kartsinogeneense uuringuid närilistel. Hüdroklorotiasiidi kohta on saadud ulatuslikke andmeid, mida kajastatakse vastavates lõikudes.

Mõlemast soost hiirte ja rottidega läbi viidud uuringutes, kus loomadele manustati toiduga hüdroklorotiasiidi annustes vastavalt kuni 100 ja 4 mg/kg ööpäevas enne paaritumist ja tiinuse kestel, ei täheldatud kahjulikke toimeid fertiilsusele. Need hiirtele ja rottidele manustatud hüdroklorotiasiidi annused peegeldavad vastavalt 19- ja 1,5-kordset inimesele maksimaalselt soovitatavat annust mg/m<sup>2</sup> põhjal. (Arvutuste käigus on aluseks võetud suukaudne annus 25 mg ööpäevas ja patsient kehakaaluga 60 kg.)

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti südamik

Mikrokristalne tselluloos

Krospovidoon

Povidoon

Magneesiumstearaat

Kolloidne veevaba räni

#### Kate

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Makrogool

Talk

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.



### **6.3 Kõlblikusaeg**

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu kalenderblistrid  
2 aastat

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu blistrid  
2 aastat

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblistrid:  
18 kuud

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu kalenderblistrid  
Üksikpakend sisaldab 14, 28, 56, 98 tabletti

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) - Alu blistrid  
Üksikpakend sisaldab 30, 90 tabletti  
Üheannuseline pakend (perforeeritud üheannuseline blister), mis sisaldab 56x1 tabletti  
Üheannuselised mitmikpakendid (perforeeritud üheannuseline blister) sisaldab 98x1 tablett  
(2 pakendit, mis sisaldavad 49x1 tabletti)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblistrid:  
Üksikpakend sisaldab 14, 28, 56 tabletti  
Mitmikpakendid sisaldavad 98 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/049-060

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. november 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

## C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

### • **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

### • **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamine jäävad samasse ajavahemikku, võib need esitada samal ajal.

### • **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
Müügiloa hoidja esitab ALTITUDE lõpliku uuringuraporti, sealhulgas 1-aastane ohutusalase jätku-uuring, mis sisaldab kahest erinevast vahekokkuvõttest saadud aktiivse raviperioodi tulemusi.	31. oktoober 2013

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**ÜKSIKPAKENDI PAPPKARP/ÜHEANNUSELISE PAKENDI PAPPKARP (perforeeritud üheannuseline blister)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina), 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

14 tabletti  
28 tabletti  
30 tabletti  
56 tabletti  
90 tabletti  
98 tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/001	14 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/009	14 tabletti (PA/Al/PVC blistrid)
EU/1/11/730/002	28 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/010	28 tabletti (PA/Al/PVC blistrid)
EU/1/11/730/003	30 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/004	56 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/011	56 tabletti (PA/Al/PVC blistrid)
EU/1/11/730/007	56 tabletti (PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)
EU/1/11/730/005	90 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/006	98 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**MITMIKPAKENDI (98 tabletti, jagatud kahte 49 õhukese polümeerikattega tabletiga pakendisse) VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina), 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Osa mitmikpakendist, mis koosneb 2 pakendist, millest igapähe on 49 tabletti.  
Osa mitmikpakendist, mis koosneb 2 pakendist, millest igapähe on 49 x 1 tabletti.

Mitte müüa eraldi.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/012	98 tabletti (2 x 49 PA/Al/PVC blistrit)
EU/1/11/730/008	98 tabletti (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**MITMIKPAKENDI (98 tabletti, jagatud kahte 49 õhukese polümeerikattega tabletiga pakendisse) VÄLISPAKEND (KOOS *BLUE BOX*’IGA)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina), 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend sisaldab 98 (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) tabletti.  
Mitmikpakend sisaldab 98 (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) tabletti.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKÄRVALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/012	98 tabletti (2 x 49 PA/Al/PVC blistrit)
EU/1/11/730/008	98 tabletti (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID (PVC/PCTFE VÕI PA/Al/PVC)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID (KALENDERPAKEND) (PVC/PCTFE VÕI PA/Al/PVC)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Esmaspäev  
Teisipäev  
Kolmapäev  
Neljapäev  
Reede  
Laupäev  
Pühapäev

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**ÜKSIKPAKENDI PAPPKARP/ÜHEANNUSELISE PAKENDI PAPPKARP (perforeeritud üheannuseline blister)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina), 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

14 tabletti  
28 tabletti  
30 tabletti  
56 tabletti  
90 tabletti  
98 tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/013	14 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/021	14 tabletti (PA/Al/PVC blistrid)
EU/1/11/730/014	28 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/022	28 tabletti (PA/Al/PVC blistrid)
EU/1/11/730/015	30 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/016	56 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/023	56 tabletti (PA/Al/PVC blistrid)
EU/1/11/730/019	56 tabletti (PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)
EU/1/11/730/017	90 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/018	98 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**MITMIKPAKENDI (98 tabletti, jagatud kahte 49 õhukese polümeerikattega tabletiga pakendisse) VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina), 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Osa mitmikpakendist, mis koosneb 2 pakendist, millest igapähe on 49 tabletti.  
Osa mitmikpakendist, mis koosneb 2 pakendist, millest igapähe on 49 x 1 tabletti.

Mitte müüa eraldi.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/024	98 tabletti (2 x 49 PA/Al/PVC blistrit)
EU/1/11/730/020	98 tabletti (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**MITMIKPAKENDI (98 tabletti, jagatud kahte 49 õhukese polümeerikattega tabletiga pakendisse) VÄLISPAKEND (KOOS *BLUE BOX*’IGA)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina), 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend sisaldab 98 (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) tabletti.  
Mitmikpakend sisaldab 98 (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) tabletti.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/024	98 tabletti (2 x 49 PA/Al/PVC blistrit)
EU/1/11/730/020	98 tabletti (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID (PVC/PCTFE VÕI PA/Al/PVC)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID (KALENDERPAKEND) (PVC/PCTFE VÕI PA/Al/PVC)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Esmaspäev  
Teisipäev  
Kolmapäev  
Neljapäev  
Reede  
Laupäev  
Pühapäev

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**ÜKSIKPAKENDI PAPPKARP/ÜHEANNUSELISE PAKENDI PAPPKARP (perforeeritud üheannuseline blister)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina), 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

14 tabletti  
28 tabletti  
30 tabletti  
56 tabletti  
90 tabletti  
98 tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/025	14 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/033	14 tabletti (PA/Al/PVC blistrid)
EU/1/11/730/026	28 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/034	28 tabletti (PA/Al/PVC blistrid)
EU/1/11/730/027	30 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/028	56 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/035	56 tabletti (PA/Al/PVC blistrid)
EU/1/11/730/031	56 tabletti (PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)
EU/1/11/730/029	90 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/030	98 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**MITMIKPAKENDI (98 tabletti, jagatud kahte 49 õhukese polümeerikattega tabletiga pakendisse) VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina), 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Osa mitmikpakendist, mis koosneb 2 pakendist, millest igaühes on 49 tabletti.  
Osa mitmikpakendist, mis koosneb 2 pakendist, millest igaühes on 49 x 1 tabletti.

Mitte müüa eraldi.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/036	98 tabletti (2 x 49 PA/Al/PVC blistrit)
EU/1/11/730/032	98 tabletti (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**MITMIKPAKENDI (98 tabletti, jagatud kahte 49 õhukese polümeerikattega tabletiga pakendisse) VÄLISPAKEND (KOOS *BLUE BOX*’IGA)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina), 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend sisaldab 98 (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) tabletti.  
Mitmikpakend sisaldab 98 (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) tabletti.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/036

98 tabletti (2 x 49 PA/Al/PVC blistrit)

EU/1/11/730/032

98 tabletti (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID (PVC/PCTFE VÕI PA/Al/PVC)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID (KALENDERPAKEND) (PVC/PCTFE VÕI PA/Al/PVC)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Esmaspäev  
Teisipäev  
Kolmapäev  
Neljapäev  
Reede  
Laupäev  
Pühapäev

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**ÜKSIKPAKENDI PAPPKARP/ÜHEANNUSELISE PAKENDI PAPPKARP (perforeeritud üheannuseline blister)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina), 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid

14 tabletti  
28 tabletti  
30 tabletti  
56 tabletti  
90 tabletti  
98 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/037	14 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/045	14 tabletti (PA/Al/PVC blistrid)
EU/1/11/730/038	28 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/046	28 tabletti (PA/Al/PVC blistrid)
EU/1/11/730/039	30 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/040	56 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/047	56 tabletti (PA/Al/PVC blistrid)
EU/1/11/730/043	56 tabletti (PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)
EU/1/11/730/041	90 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/042	98 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**MITMIKPAKENDI (98 tabletti, jagatud kahte 49 õhukese polümeerikattega tabletiga pakendisse) VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina), 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Osa mitmikpakendist, mis koosneb 2 pakendist, millest igapähe on 49 tabletti.  
Osa mitmikpakendist, mis koosneb 2 pakendist, millest igapähe on 49 x 1 tabletti.

Mitte müüa eraldi.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/048	98 tabletti (2 x 49 PA/Al/PVC blistrit)
EU/1/11/730/044	98 tabletti (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**MITMIKPAKENDI (98 tabletti, jagatud kahte 49 õhukese polümeerikattega tabletiga pakendisse) VÄLISPAKEND (KOOS *BLUE BOX*’IGA)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina), 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend sisaldab 98 (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) tabletti.  
Mitmikpakend sisaldab 98 (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) tabletti.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/048

98 tabletti (2 x 49 PA/Al/PVC blistrit)

EU/1/11/730/044

98 tabletti (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID (PVC/PCTFE VÕI PA/Al/PVC)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID (KALENDERPAKEND) (PVC/PCTFE VÕI PA/Al/PVC)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Esmaspäev  
Teisipäev  
Kolmapäev  
Neljapäev  
Reede  
Laupäev  
Pühapäev

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**ÜKSIKPAKENDI PAPPKARP/ÜHEANNUSELISE PAKENDI PAPPKARP (perforeeritud üheannuseline blister)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina), 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

14 tabletti  
28 tabletti  
30 tabletti  
56 tabletti  
90 tabletti  
98 tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/049	14 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/057	14 tabletti (PA/Al/PVC blistrid)
EU/1/11/730/050	28 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/058	28 tabletti (PA/Al/PVC blistrid)
EU/1/11/730/051	30 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/052	56 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/059	56 tabletti (PA/Al/PVC blistrid)
EU/1/11/730/055	56 tabletti (PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)
EU/1/11/730/053	90 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)
EU/1/11/730/054	98 tabletti (PVC/PCTFE blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**MITMIKPAKENDI (98 tabletti, jagatud kahte 49 õhukese polümeerikattega tabletiga pakendisse) VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina), 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Osa mitmikpakendist, mis koosneb 2 pakendist, millest igapähe on 49 tabletti.  
Osa mitmikpakendist, mis koosneb 2 pakendist, millest igapähe on 49 x 1 tabletti.

Mitte müüa eraldi.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/060	98 tabletti (2 x 49 PA/Al/PVC blistrit)
EU/1/11/730/056	98 tabletti (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**MITMIKPAKENDI (98 tabletti, jagatud kahte 49 õhukese polümeerikattega tabletiga pakendisse) VÄLISPAKEND (KOOS *BLUE BOX*’IGA)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (aliskireenhemifumaraadina), 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend sisaldab 98 (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) tabletti.  
Mitmikpakend sisaldab 98 (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) tabletti.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/730/060

98 tabletti (2 x 49 PA/Al/PVC blistrit)

EU/1/11/730/056

98 tabletti (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE üheannuselised blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID (PVC/PCTFE VÕI PA/Al/PVC)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID (KALENDERPAKEND) (PVC/PCTFE VÕI PA/Al/PVC)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Esmaspäev  
Teisipäev  
Kolmapäev  
Neljapäev  
Reede  
Laupäev  
Pühapäev

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Rasitrio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rasitrio võtmist
3. Kuidas Rasitrio-t võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rasitrio-t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

## **1. Mis ravim on Rasitrio ja milleks seda kasutatakse**

### **Mis ravim on Rasitrio?**

Rasitrio tabletid sisaldavad kolme toimeainet, mida kutsutakse aliskireeniks, amlodipiiniks ja hüdroklorotiasiidiks. Kõik need ained aitavad kontrolli all hoida kõrget vererõhku (hüpertensiooni).

- Aliskireen kuulub uude ravimite rühma, mida nimetatakse reniini inhibiitoriteks. Need ravimid vähendavad angiotensiin II sisaldust organismis. Angiotensiin II põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Angiotensiin II hulga vähendamine võimaldab veresoontel lõõgastuda.
- Amlodipiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks ja mis aitavad kontrolli all hoida kõrget vererõhku. Amlodipiin laiendab ja lõõgastab veresooni, langetades seega vererõhku.
- Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tiasiiddiureetikumideks. Hüdroklorotiasiid suurendab uriinieritust, mis samuti langetab vererõhku.

Kõrge vererõhk suurendab südame ja arterite töökoormust. Kui see kestab pikka aega, võib see kahjustada aju-, südame- ja neeruveresooni ning selle tagajärjel võivad tekkida insult, südamepuudulikkus, südamelihase infarkt või neerupuudulikkus. Vererõhu langetamine normiväärtusteni vähendab riski nende häirete tekkeks.

### **Milleks Rasitrio-t kasutatakse?**

Rasitrio-t kasutatakse kõrgvererõhu raviks täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk on juba kontrolli all aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidiga tarvitamisega samaaegselt eraldi ravimitena. Need patsiendid võivad saada kasu kõiki kolme ainet sisaldava tableti võtmisest.



## 2. Mida on vaja teada enne Rasitrio võtmist

### Ärge võtke Rasitrio-t

- kui olete aliskireeni, amlodipiini, teiste dihidropüridiini derivaatide (tuntakse ka kaltsiumikanali blokaatorite nime all), hüdroklorotiasiidi, sulfoonamiidi derivaatide (ravimid, mida kasutatakse rindkere või kuseteede infektsioonide raviks) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et võite olla allergiline, ärge Rasitrio-t võtke ning küsige nõu oma arstilt.
  - kui teil on esinenud mõni järgnevatest angioödeemi (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse) vormidest:
    - angioödeem aliskireeni kasutamise ajal,
    - pärilik angioödeem,
    - teadmata põhjusega angioödeem.
  - kui te olete rase üle 3 kuu. (Samuti on parem vältida Rasitrio võtmist enne rasedust - vt lõik Rasedus).
  - kui teil on tõsiseid maksaprobleeme.
  - kui teil on tõsiseid probleeme neerudega.
  - kui teil ei ole võimeline urineerima (anuuria).
  - kui kaaliumi sisaldus teie veres on ravile vaatamata liiga madal.
  - kui naatriumi sisaldus teie veres on liiga madal.
  - kui kaltsiumi sisaldus teie veres on liiga kõrge.
  - kui teil on podagra (kusihaapekristallid liigestes).
  - kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:
    - kui te võtate tsüklosporiini (ravim, mida kasutatakse siirdamise järgselt organi äratõukereaktsiooni vältimiseks või teiste haiguste korral, nagu reumatoidartriit või atoopiline dermatiit),
    - itrakonasool (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks),
    - kinidiini (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).
  - kui teil on diabeet või halvenenud neerufunktsioon ja teil ravitakse kõrget vererõhku mõnega järgnevatest ravimirühmadest:
    - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatoritega” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
  - kui teil on väga madal vererõhk.
  - kui teil esineb šokk, sealhulgas kardiogeenne šokk.
  - kui teil esineb aordiklapi kitsenemine (aordistenoos).
  - kui teil esineb südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

**Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge Rasitrio-t võtke ning rääkige oma arstiga.**

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rasitrio võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te oksendate või kui teil on kõhulahtisus või kui te kasutate diureetikumi (ravimit, mis suurendab teie poolt eritatava uriini kogust).
- kui teil on varem juba esinenud angioödeem (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse). Kui see juhtub, lõpetage Rasitrio võtmine ja pöörduge oma arsti poole.
- kui teil on probleeme südamega.
- kui olete väikese soolasisaldusega dieedil.
- kui teie uriini eritumine on märkimisväärselt vähenenud 24 tunni vältel või enam ja/või kui teil on tõsised neeruprobleemid (nt kui te vajate dialüüsravi), sh juhtudel, kui teile on siiratud neer või neerude verevarustuse eest vastutavate arterite kitsenemine või blokeerumine.
- kui teil on halvenenud neerufunktsioon, kaalub teie arst hoolikalt, kas Rasitrio on teile sobiv ravim ja võib soovida teid põhjalikumalt jälgida.
- kui teil on maksaprobleemid (maksafunktsiooni kahjustus).

- kui teil on suhkurtõbi (kõrge veresuhkru tase).
- kui teie veres on kõrge kolesterooli- või triglütseriidide sisaldus.
- kui te põete haigust, mida nimetatakse erütematoosseks luupuseks (nimetatakse ka „luupus” või „SLE”).
- kui teil esineb allergia või astma.
- kui te võtate kõrge vererõhu raviks mõnda järgnevatest ravimirühmadest:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatorid” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- kui te olete 65-aastane või vanem (vt lõik „Eakad“ (vanuses 65 aastat ja vanemad)).
- kui teil esinevad nähud ja sümptomid, nagu ebatavaline janu, suukuivus, üldine nõrkus, uimasus, rahutus, lihasvalu või -krambid, nõrkus, madal vererõhk, uriinierituse vähenemine, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südametegevus, mis võivad viidata hüdroklorotiasiidi (Rasitrio-s sisalduv toimeaine) liigsele toimele.
- kui teil tekivad pärast päikese käes viibimist nahareaktsioonid, näiteks lööve.
- kui teil esineb nägemise halvenemine või silmavalu. Need võivad olla silmasisese rõhu tõusu sümptomiteks ning tekkida tundide kuni nädalate jooksul pärast Rasitrio võtmist. Ilma ravita võib see viia püsiva nägemise kaotuseni.
- kui teil on neeruarteri stenoos (veresoonte ahenemine ühes või mõlemas neerus).
- kui teil on raske kongestiivne südamepuudulikkus (südamehaigus, mille korral süda ei jõua kehasse piisavalt verd pumbata).

Te peate informeerima oma arsti, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Rasitrio kasutamine ei ole soovitatav varase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta, kui te olete rase üle 3 kuu, kuna selles staadiumis võib see tõsiselt kahjustada teie last (vt lõik Rasedus).

### **Lapsed ja noorukid**

Rasitrio-t ei soovitata kasutada lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel.

### **Eakad**

Te peaksite rääkima oma arstiga, kui te olete 65-aastane või vanem, kuna teil võivad suurema tõenäosusega esineda madalast vererõhust tingitud kõrvaltoimed (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Teie arst kaalub hoolikalt, kas Rasitrio on teile sobiv ravim. Kui te olete 75-aastane või vanem, võib arst mõõta sagedamini teie vererõhku.

Enamikel üle 65 aastastel ja vanematel patsientidel ei ole aliskireeni 300 mg annusega saadud paremat toimet vererõhu vähendamisel kui 150 mg annusega.

### **Muud ravimid ja Rasitrio**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

### **Ärge võtke Rasitrio-t ja rääkige oma arstiga, kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:**

- tsüklosporiin (ravim, mida kasutatakse siirdamise korral, et vältida siirdatud organi äratõukereaktsiooni ja muude seisundite puhul, näiteks reumatoidartriit või atoopiline dermatiit).
- itrakonasool (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks).
- kinidiin (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).
- mõni järgnevatest ravimirühmadest kõrge vererõhu raviks, kui teil on diabeet või halvenenud neerufunktsioon:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatorid” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.

### **Teavitage oma arsti, kui te kasutate järgnevaid ravimeid:**

- ravimid või ained, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid ja hepariin.
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere kaaliumisisaldus, näiteks diureetikumid (vett väljaviivad tabletid), kortikosteroidid, lahtistid, karbenoksoloon, amfoteritsiin või penitsilliin G.
- vererõhku langetavad ravimid, sh metüüldopa.
- vererõhku tõstvad ravimid nagu noradrenaliin või adrenaliin.
- ravimid, mis võivad esile kutsuda „*torsades de pointes'i*“ (südame rütmihäire) tekke, näiteks antiarütmikumid (kasutatakse südame rütmihäirete raviks) ja mõned psühhoosivastased ravimid.
- ketokonasool – ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks.
- verapamiil, ravim, mida kasutatakse vererõhu alandamiseks, südamerütmi korrigeerimiseks või rinnaangiini raviks.
- klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, mis on infektsioonide raviks kasutatavad antibiootikumid.
- amiodaroon, ravim, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks.
- atorvastatiin – ravim, mida kasutatakse suure kolesteroolisisalduse vähendamiseks.
- furosemiid või torasemiid, mis kuuluvad diureetikumidena tuntud ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks, samuti teatud südameprobleemide (südamepuudulikkuse) või tursete raviks.
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere naatriumisisaldus, näiteks antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid (karbamasepiin).
- rifampitsiin – infektsioonide ärahoidmiseks või raviks kasutatav ravim.
- naistepuna (*hypericum perforatum*) – meeleolu parandamiseks kasutatav taimne ravim.
- valuvaigistid, näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid (eelkõige kasutamisel üle 65-aastastel patsientidel).
- diltiaseem – südameprobleemide raviks kasutatav ravim.
- ritonaviir – ravim, mida kasutatakse viirusinfektsioonide raviks.
- liitium (ravim, mida kasutatakse teatud tüüpi depressiooni korral).
- some lahtistid.
- podagra ravimid, näiteks allopurinool.
- digoksiin või teised digitaalse glükosiidid (ravimid, mida kasutatakse südameprobleemide raviks).
- D-vitamiin ja kaltsiumisoolad.
- mõned järgnevatest ravimirühmadest kõrge vererõhu raviks:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid“ näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatorid“ näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- südame rütmihäirete ravimid.
- suhkurtõve ravimid (suukaudsed ravimid [nagu metformiin] või insuliinid).
- ravimid, mille toimel võib tõusta veresuhkru tase, näiteks beetablokaatorid ja diasoksiid.
- steroidid.
- tsütotoksilised ravimid (vähiravimid) näiteks metotreksaat või tsüklofosfamiid.
- artriidiravimid.
- söögitoruhaavandite ja -põletiku raviks kasutatavad ravimid (nt karbenoksoloon).
- lihasrelaksandid (ravimid, mida kasutatakse lihaste lõõgastamiseks operatsioonide ajal).
- amantadiin (Parkinsoni tõve korral kasutatav ravim, mida kasutatakse ka viiruste poolt põhjustatud teatud haiguste raviks või ennetamiseks).
- antikolinergilised ained (ravimid, mida mitmesuguste kasutatakse erinevate häirete raviks, nagu seedetrakti spasmid, kusepõie spasm, astma, merehaigus, lihasspasmid, Parkinsoni tõbi ja abivahendina anesteesia korral).
- kolestüramiin, kolestipool või teised vaigud (ained, mida kasutatakse põhiliselt kõrge vererõhu vere lipiidide sisalduse raviks).
- alkohol, unerohud ja anesteetikumid (tuimestid, mida kasutatakse operatsioonide ja muude protseduuride ajal).
- joodi sisaldavad kontrastained (ained, mida kasutatakse pildiagnostika uuringuteks).

**Teie arst peab võib-olla muutma teie kasutatava ravimi annust ja/või võtma kasutusele teised ettevaatusabinõud, kui te võtate mõnda järgnevatest ravimitest:**

- furosemiid või torasemiid, mis kuuluvad diureetikumidena tuntud ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks, samuti teatud südameprobleemide (südamepuudulikkuse) või tursete raviks.
- mõned infektsioonide raviks kasutatavad ravimid, nagu ketokonasool, amfoteritsiin või penitsilliin G.

**Rasitrio koos toidu ja joogiga**

Seda ravimit tuleb võtta koos kerge einega üks kord päevas, eelistatult iga päev samal kellaajal. Seda ravimit ei tohi võtta koos greipfruudi mahlagaga.

Et Rasitrio sisaldab hüdroklorotiasiidi, võib teil ravi ajal alkoholi tarvitamisel tekkida püstitõusmisel pearinglus, eriti istuvast asendist tõusmisel.

**Rasedus**

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase (vt lõik „Ärge võtke Rasitrio-t“). Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, lõpetage otsekohe selle võtmine ja rääkige oma arstiga. Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Tavaliselt soovitab arst teil lõpetada Rasitrio kasutamine enne rasestumist ja soovitab teil kasutada Rasitrio asemel mõnda muud ravimit. Rasitrio-t ei soovitata kasutada varase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta juhul, kui te olete üle 3 kuu rase, sest pärast kolmandat raseduskuud kasutatuna võib ravim põhjustada tõsist lootekahjustust.

**Imetamine**

Öelge oma arstile, kui te toidate last rinnaga või kui te alustate rinnaga toitmist. Rinnaga toitvatele emadele ei ole Rasitrio soovitatav, kui te soovite rinnaga toita, võib teie arst määrata teile teise ravi, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim võib põhjustada pearinglust. Ärge juhtige sõidukit või kasutage masinaid või mehhanisme, kui teil esinevad sellised sümptomid.

**3. Kuidas Rasitrio-t võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud ja ärge ületage soovitatud annust. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasitrio annus on üks tablett ööpäevas.

**Manustamisviis**

Neelake tablett alla tervelt koos vähese veega. Seda ravimit tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, eelistatult iga päev samal kellaajal. Seda ravimit ei tohi võtta koos greipfruudimahlagaga.

**Kui te võtate Rasitrio-t rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Rasitrio tablette, rääkige otsekohe arstiga. Te võite vajada arstiabi.

**Kui te unustate Rasitrio-t võtta**

Kui te unustate ravimiannuse võtmata, võtke see niipea, kui meelde tuleb. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, siis võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. **Ärge** võtke kahekordset annust (korraga kahte tabletti), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

**Ärge lõpetage selle ravimi võtmist**, isegi kui te ennast hästi tunnete (kui just teie arst teisiti ei juhenda).

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud võivad ennast küllalt hästi tunda. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

**Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.**

#### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rasitrio kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed on toodud allpool.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- pearinglus
- madal vererõhk
- käte, pahklupiirkondade või jalalabade tursed (perifeersed tursed).

**Kui teil tekib ravi alguses mõni järgnevatest kõrvaltoimetest, teavitage kohe oma raviarsti.**

Ravi alustamisel Rasitrio-ga võib tekkida minestamine ja/või uimasus, mis on seotud madala vererõhuga. Selliste juhtumite korral pöörduge kohe arsti poole. 65-aastastel või vanematel patsientidel võivad suurema tõenäosusega esineda madalast vererõhust tingitud kõrvaltoimed. Kliinilistes uuringutes esines madalat vererõhku Rasitrio-t saavatel patsientidel sagedamini kui ainult aliskireen/amlodipiin, aliskireen/hüdroklorotiasiid või amlodipiin/hüdroklorotiasiid kaksikkombinatsiooni saavatel patsientidel (vt lõik 2).

Järgnevaid, võimalikult tõsiseid kõrvaltoimeid on täheldatud ravimite kasutamisel, mis sisaldasid ainult aliskireeni, amlodipiini või hüdroklorotiasiidi.

#### Aliskireen

**Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised (sagedus teadmata):**

Mõnedel patsientidel on esinenud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st). **Kui tekib mõni järgnevatest, rääkige kohe oma arstiga:**

- Rasked allergilised reaktsioonid koos selliste sümptomitega nagu lööve, sügelus, näo-, huulte või keeleturse, hingamisraskus, pearinglus.
- Iiveldus, söögiisu kadumine, uriini värvumine tumedaks või naha ja silmade muutumine kollakaks (viitavad maksahäiretele).

#### *Võimalikud kõrvaltoimed*

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kõhulahtisus
- liigesevalu (artralgia)
- kõrge kaaliumisisaldus veres
- pearinglus.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- nahalööve (see võib olla ka allergiliste reaktsioonide või angiödeemi sümptom – vt allpool loetletud harva esinevaid kõrvaltoimeid)
- neeruhäired, sealhulgas äge neerupuudulikkus (tõsiselt vähenenud uriinieritus)
- tursed käed, pahklud või jalad (perifeerne ödem)
- tõsised nahareaktsioonid (toksiline epidermaalne nekrolüüs ja/või suulimaskesta reaktsioonid – punane nahk, villid huultel või suus, naha koorumine, palavik)
- madal vererõhk
- südamepekslemine

- köha
- sügelus, sügelev lööve (nõgestõbi)
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

**Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- tõsised allergilised reaktsioonid (anafülaktiline reaktsioon)
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)
- angioödeem (sümptomid, mis hõlmavad hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus)
- kreatiniini sisalduse tõus veres
- nahapunetus (erüteem).

Amlodipiin

Ainult amlodipiini kasutataval patsientidel on kirjeldatud ka järgnevaid kõrvaltoimeid:

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- unisus
- pearinglus
- peavalu (eriti ravi alguses)
- kuumahood
- kõhuvalu
- iiveldus
- pahkluu turse
- tursed
- väsimus
- palpitatsioonid (südamepekslemine).

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- unetus
- meeleolu muutused (sh ärevus)
- depressioon
- värisemine
- maitsetundlikkuse häired
- äkiline, ajutine teadvuse kaotus
- vähenenud nahatundlikkus
- surisemistunne või tuimus
- nägemishäired (sh diploopia)
- helin kõrvus
- madal vererõhk
- hingeldamine
- nina tilkumine
- oksendamine
- ebamugavustunne kõhus pärast söömist
- muutused soole tühjendamises (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)
- suukuivus
- juustekaotus
- lillakad laigud nahal
- naha värvuse muutus
- liighigistamine
- sügelemine; lööve
- generaliseerunud lööve
- liigesvalu
- lihasvalu
- lihaskrambid
- seljavalu
- urineerimishäired
- õine urineerimine

- sage urineerimine
- impotentsus
- rinnanäärmete suurenemine meestel
- rinnakuvalu
- nõrkus
- valu
- ebamugavustunne
- kehakaalu suurenemine
- kehakaalu vähenemine.

**Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- segasusseisund.

**Väga harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- väike valgete vereliblede ja vereliistakute arv
- allergilised reaktsioonid sümptomitega, nagu lööve, kihelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, pearinglus
- kõrge veresuhkru tase
- lihaskanguse suurenemine ja võimetus lihaseid sirutada
- tuimuse tunne või surin koos kõrvetuse tundega sõrmedes ja varvastes
- südameinfarkt
- ebaregulaarne südame löögisagedus
- veresoonte põletik
- köha
- tugev ülakõhuvalu
- mao limaskesta põletik
- veritsevad, hellad või suurenenud igemed
- maksapõletik
- maksahäired, mis võivad tekkida koos naha ja silmade kollakaks tõmbumise või uriini tumedaks värvumisega
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testis
- angioödeem (hingamis- või neelamisraskused või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse)
- nahareaktsioonid koos naha punetuse ja koorumisega, villide tekkimine huultele, silmade piirkonda või suuõnde; naha kuivus, lööve, nahasügelus
- nahalööve ketendamise või koorumisega; lööve; punane nahk, villid huultel, silmadel või suus, naha koorumine, palavik
- turse peamiselt näo ja kurgu piirkonnas
- naha suurenenud tundlikkus päikese suhtes.

### Hüdroklorotiasiid

Ainult hüdroklorotiasiidi kasutataval patsientidel on kirjeldatud ka järgnevaid kõrvaltoimeid, kuigi nende esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata:

#### **Väga sage** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- madal kaaliumisisaldus veres
- vere lipiidide sisalduse suurenemine.

#### **Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kõrge kusihappesisaldus veres
- madal magneesiumisisaldus veres
- madal naatriumisisaldus veres
- pearinglus, minestus püstitõusmisel
- vähenenud söögiisu
- iiveldus ja oksendamine
- sügelev lööve ja muud tüüpi lööbed
- võimetus saavutada või säilitada erektsiooni.

#### **Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- madal vereliistakute arv (mõnikord koos veritsuse või nahaaluste verevalumite tekkega)
- kõrge kaltsiumitase veres
- kõrge veresuhkru tase
- diabeedi korral esineva ainevahetusseisundi halvenemine
- kurb meeleolu (depressioon)
- unehäired
- pearinglus
- peavalu
- surin või tuimus
- nägemishäired
- ebakorrapärane südame tegevus
- ebamugavustunne kõhus
- kõhukinnisus
- kõhulahtisus
- maksatalitluse häired, millega võib kaasneda naha ja silmavalgete kollasus
- naha suurenenud valgustundlikkus
- suhkruisaldus uriinis.

#### **Väga harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- palavik, kurguvalu või suuhaavandid, sagedamini esinevad infektsioonid (valgevereliblede puudumine või madal arv)
- kahvatu nahk, väsimus, hingamisraskus, tumedat värvi uriin (hemolüütiline aneemia)
- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, pearinglus (ülitundlikkusreaktsioonid)
- segasus, väsimus, lihastõmbused ja –spasmid, kiire hingamine (hüpokloreemiline alkaloos)
- raskendatud hingamine koos palavikuga, kõha, vilisev hingamine, hingeldus (respiratoorne distress, sealhulgas pneumoniit ja kopsuturse)
- tugev ülakõhuvalu (kõhunäärme põletik)
- näo turse, liigesvalu, lihaskahjustus, palavik (erütematoosne luupus)
- veresoonte põletik koos sümptomitega nagu lööve, lillakaspunased laigud, palavik (vaskuliit)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (toksiline epidermaalnekroolüüs).

#### **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- nõrkus
- verevalumite teke ja sagedased infektsioonid (aplastiline aneemia)



- nägemise halvenemine või silmavalu kõrge rõhu tõttu (ägeda suletud nurga glaukoomi võimalikud nähud)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (multiformne erüteem)
- lihasspasmid
- tõsiselt vähenenud uriinieritus (neerukahjustuse või neerupuudulikkuse võimalikud nähud), nõrkus (asteenia)
- palavik.

**Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile. Te peate võib-olla Rasitrio võtmise lõpetama.**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

## 5. Kuidas Rasitrio-t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast märget Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida Rasitrio tablette originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Rasitrio sisaldab

- Iga Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina), 5 mg amlodipiini (besülaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi. Abiained on mikrokristalne tselluloos, krosповidoon, povidoon, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba räni, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool, talk, punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).

### Kuidas Rasitrio välja näeb ja pakendi sisu

- Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on lillakasvalged ovaalsed tabletid, mille ühele poolele on pressitud „YIY” ja teisele „NVR”.

Rasitrio on müügil pakendites, mis sisaldavad 14, 28, 56 või 98 tabletti kalenderblistrites.

See on müügil ka mitmikpakendites, mis sisaldavad 98 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) kalenderblistrites.

Rasitrio on müügil pakendites, mis sisaldavad 30 või 90 tabletti blistrites.

Rasitrio on müügil pakendites, mis sisaldavad 56 x 1 tabletti perforeeritud üheannuselises blisteris.

See on müügil ka mitmikpakendites, mis sisaldavad 98 x 1 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) perforeeritud üheannuselises blisteris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi teie asukohariigis olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Rasitrio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rasitrio võtmist
3. Kuidas Rasitrio-t võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rasitrio-t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

## **1. Mis ravim on Rasitrio ja milleks seda kasutatakse**

### **Mis ravim on Rasitrio?**

Rasitrio tabletid sisaldavad kolme toimeainet, mida kutsutakse aliskireeniks, amlodipiiniks ja hüdroklorotiasiidiks. Kõik need ained aitavad kontrolli all hoida kõrget vererõhku (hüpertensiooni).

- Aliskireen kuulub uude ravimite rühma, mida nimetatakse reniini inhibiitoriteks. Need ravimid vähendavad angiotensiin II sisaldust organismis. Angiotensiin II põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Angiotensiin II hulga vähendamine võimaldab veresoontel lõõgastuda.
- Amlodipiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks ja mis aitavad kontrolli all hoida kõrget vererõhku. Amlodipiin laiendab ja lõõgastab veresooni, langetades seega vererõhku.
- Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tiasiiddiureetikumideks. Hüdroklorotiasiid suurendab uriinieritust, mis samuti langetab vererõhku.

Kõrge vererõhk suurendab südame ja arterite töökoormust. Kui see kestab pikka aega, võib see kahjustada aju-, südame- ja neeruveresooni ning selle tagajärjel võivad tekkida insult, südamepuudulikkus, südamelihase infarkt või neerupuudulikkus. Vererõhu langetamine normiväärtusteni vähendab riski nende häirete tekkeks.

### **Milleks Rasitrio-t kasutatakse?**

Rasitrio-t kasutatakse kõrgvererõhu raviks täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk on juba kontrolli all aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi tarvitamisega samaaegselt eraldi ravimitena. Need patsiendid võivad saada kasu kõiki kolme ainet sisaldava tableti võtmisest.

## 2. Mida on vaja teada enne Rasitrio võtmist

### Ärge võtke Rasitrio-t

- kui olete aliskireeni, amlodipiini, teiste dihidropüridiini derivaatide (tuntakse ka kaltsiumikanali blokaatorite nime all), hüdroklorotiasiidi, sulfoonamiidi derivaatide (ravimid, mida kasutatakse rindkere või kuseteede infektsioonide raviks) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et võite olla allergiline, ärge Rasitrio-t võtke ning küsige nõu oma arstilt.
  - kui teil on esinenud mõni järgnevatest angioödeemi (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse) vormidest:
    - angioödeem aliskireeni kasutamise ajal,
    - pärilik angioödeem,
    - teadmata põhjusega angioödeem.
  - kui te olete rase üle 3 kuu. (Samuti on parem vältida Rasitrio võtmist enne rasedust - vt lõik Rasedus).
  - kui teil on tõsiseid maksaprobleeme.
  - kui teil on tõsiseid probleeme neerudega.
  - kui teil ei ole võimeline urineerima (anuuria).
  - kui kaaliumi sisaldus teie veres on ravile vaatamata liiga madal.
  - kui naatriumi sisaldus teie veres on liiga madal.
  - kui kaltsiumi sisaldus teie veres on liiga kõrge.
  - kui teil on podagra (kusihaapekristallid liigestes).
  - kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:
    - kui te võtate tsüklosporiini (ravim, mida kasutatakse siirdamise järgselt organi äratõukereaktsiooni vältimiseks või teiste haiguste korral, nagu reumatoidartriit või atoopiline dermatiit),
    - itrakonool (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks),
    - kinidiini (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).
  - kui teil on diabeet või halvenenud neerufunktsioon ja teil ravitakse kõrget vererõhku mõnega järgnevatest ravimirühmadest:
    - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatoritega” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
  - kui teil on väga madal vererõhk.
  - kui teil esineb šokk, sealhulgas kardiogeenne šokk.
  - kui teil esineb aordiklapi kitsenemine (aordistenoos).
  - kui teil esineb südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

**Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge Rasitrio-t võtke ning rääkige oma arstiga.**

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rasitrio võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te oksendate või kui teil on kõhulahtisus või kui te kasutate diureetikumi (ravimit, mis suurendab teie poolt eritatava uriini kogust).
- kui teil on varem juba esinenud angioödeem (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse). Kui see juhtub, lõpetage Rasitrio võtmine ja pöörduge oma arsti poole.
- kui teil on probleeme südamega.
- kui olete väikese soolasisaldusega dieedil.
- kui teie uriini eritumine on märkimisväärselt vähenenud 24 tunni vältel või enam ja/või kui teil on tõsised neeruprobleemid (nt kui te vajate dialüüsravi), sh juhtudel, kui teile on siiratud neer või neerude verevarustuse eest vastutavate arterite kitsenemine või blokeerumine.
- kui teil on halvenenud neerufunktsioon, kaalub teie arst hoolikalt, kas Rasitrio on teile sobiv ravim ja võib soovida teid põhjalikumalt jälgida.
- kui teil on maksaprobleemid (maksafunktsiooni kahjustus).

- kui teil on suhkurtõbi (kõrge veresuhkru tase).
- kui teie veres on kõrge kolesterooli- või triglütseriidide sisaldus.
- kui te põete haigust, mida nimetatakse erütematoosseks luupuseks (nimetatakse ka „luupus“ või „SLE“).
- kui teil esineb allergia või astma.
- kui te võtate kõrge vererõhu raviks mõnda järgnevatest ravimirühmadest:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid“ näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatorid“ näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- kui te olete 65-aastane või vanem (vt lõik „Eakad“ (vanuses 65 aastat ja vanemad)).
- kui teil esinevad nähud ja sümptomid, nagu ebatavaline janu, suukuivus, üldine nõrkus, uimasus, rahutus, lihasvalu või -krambid, nõrkus, madal vererõhk, uriinierituse vähenemine, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südametegevus, mis võivad viidata hüdroklorotiasiidi (Rasitrio-s sisalduv toimeaine) liigsele toimele.
- kui teil tekivad pärast päikese käes viibimist nahareaktsioonid, näiteks lööve.
- kui teil esineb nägemise halvenemine või silmavalu. Need võivad olla silmasisese rõhu tõusu sümptomiteks ning tekkida tundide kuni nädalate jooksul pärast Rasitrio võtmist. Ilma ravita võib see viia püsiva nägemise kaotuseni.
- kui teil on neeruarteri stenoos (veresoonte ahenemine ühes või mõlemas neerus).
- kui teil on raske kongestiivne südamepuudulikkus (südamehaigus, mille korral süda ei jõua kehasse piisavalt verd pumbata).

Te peate informeerima oma arsti, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Rasitrio kasutamine ei ole soovitatav varase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta, kui te olete rase üle 3 kuu, kuna selles staadiumis võib see tõsiselt kahjustada teie last (vt lõik Rasedus).

### **Lapsed ja noorukid**

Rasitrio-t ei soovitata kasutada lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel.

### **Eakad**

Te peaksite rääkima oma arstiga, kui te olete 65-aastane või vanem, kuna teil võivad suurema tõenäosusega esineda madalast vererõhust tingitud kõrvaltoimed (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Teie arst kaalub hoolikalt, kas Rasitrio on teile sobiv ravim. Kui te olete 75-aastane või vanem, võib arst mõõta sagedamini teie vererõhku.

Enamikel üle 65 aastastel ja vanematel patsientidel ei ole aliskireeni 300 mg annusega saadud paremat toimet vererõhu vähendamisel kui 150 mg annusega.

### **Muud ravimid ja Rasitrio**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

### **Ärge võtke Rasitrio-t ja rääkige oma arstiga, kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:**

- tsüklosporiin (ravim, mida kasutatakse siirdamise korral, et vältida siirdatud organi äratõukereaktsiooni ja muude seisundite puhul, näiteks reumatoidartriit või atoopiline dermatiit).
- itrakonasool (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks).
- kinidiin (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).
- mõni järgnevatest ravimirühmadest kõrge vererõhu raviks, kui teil on diabeet või halvenenud neerufunktsioon:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid“ näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatorid“ näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.

### **Teavitage oma arsti, kui te kasutate järgnevaid ravimeid:**

- ravimid või ained, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid ja hepariin.
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere kaaliumisisaldus, näiteks diureetikumid (vett väljaviivad tabletid), kortikosteroidid, lahtistid, karbenoksoloon, amfoteritsiin või penitsilliin G.
- vererõhku langetavad ravimid, sh metüüldopa.
- vererõhku tõstvad ravimid nagu noradrenaliin või adrenaliin.
- ravimid, mis võivad esile kutsuda „*torsades de pointes'i*“ (südame rütmihäire) tekke, näiteks antiarütmikumid (kasutatakse südame rütmihäirete raviks) ja mõned psühhoosivastased ravimid.
- ketokonasool – ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks.
- verapamiil, ravim, mida kasutatakse vererõhu alandamiseks, südamerütmi korrigeerimiseks või rinnaangiini raviks.
- klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, mis on infektsioonide raviks kasutatavad antibiootikumid.
- amiodaroon, ravim, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks.
- atorvastatiin – ravim, mida kasutatakse suure kolesteroolisisalduse vähendamiseks.
- furosemiid või torasemiid, mis kuuluvad diureetikumidena tuntud ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks, samuti teatud südameprobleemide (südamepuudulikkuse) või tursete raviks.
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere naatriumisisaldus, näiteks antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid (karbamasepiin).
- rifampitsiin – infektsioonide ärahoidmiseks või raviks kasutatav ravim.
- naistepuna (*hypericum perforatum*) – meeleolu parandamiseks kasutatav taimne ravim.
- valuvaigistid, näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid (eelkõige kasutamisel üle 65-aastastel patsientidel).
- diltiaseem – südameprobleemide raviks kasutatav ravim.
- ritonaviir – ravim, mida kasutatakse viirusinfektsioonide raviks.
- liitium (ravim, mida kasutatakse teatud tüüpi depressiooni korral).
- some lahtistid.
- podagra ravimid, näiteks allopurinool.
- digoksiin või teised digitaalse glükosiidid (ravimid, mida kasutatakse südameprobleemide raviks).
- D-vitamiin ja kaltsiumisoolad.
- mõned järgnevatest ravimirühmadest kõrge vererõhu raviks:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid“ näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatorid“ näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- südame rütmihäirete ravimid.
- suhkurtõve ravimid (suukaudsed ravimid [nagu metformiin] või insuliinid).
- ravimid, mille toimel võib tõusta veresuhkru tase, näiteks beetablokaatorid ja diasoksiid.
- steroidid.
- tsütotoksilised ravimid (vähiravimid) näiteks metotreksaat või tsüklofosfamiid.
- artriidiravimid.
- söögitoruhaavandite ja -põletiku raviks kasutatavad ravimid (nt karbenoksoloon).
- lihasrelaksandid (ravimid, mida kasutatakse lihaste lõõgastamiseks operatsioonide ajal).
- amantadiin (Parkinsoni tõve korral kasutatav ravim, mida kasutatakse ka viiruste poolt põhjustatud teatud haiguste raviks või ennetamiseks).
- antikolinergilised ained (ravimid, mida mitmesuguste kasutatakse erinevate häirete raviks, nagu seedetrakti spasmid, kusepõie spasm, astma, merehaigus, lihasspasmid, Parkinsoni tõbi ja abivahendina anesteesia korral).
- kolestüramiin, kolestipool või teised vaigud (ained, mida kasutatakse põhiliselt kõrge veresuhkru sisalduse raviks).
- alkohol, unerohud ja anesteetikumid (tuimestid, mida kasutatakse operatsioonide ja muude protseduuride ajal).
- joodi sisaldavad kontrastained (ained, mida kasutatakse pildiagnostika uuringuteks).

**Teie arst peab võib-olla muutma teie kasutatava ravimi annust ja/või võtma kasutusele teised ettevaatusabinõud, kui te võtate mõnda järgnevatest ravimitest:**

- furosemiid või torasemiid, mis kuuluvad diureetikumidena tuntud ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks, samuti teatud südameprobleemide (südamepuudulikkuse) või tursete raviks.
- mõned infektsioonide raviks kasutatavad ravimid, nagu ketokonasool, amfoteritsiin või penitsilliin G.

**Rasitrio koos toidu ja joogiga**

Seda ravimit tuleb võtta koos kerge einega üks kord päevas, eelistatult iga päev samal kellaajal. Seda ravimit ei tohi võtta koos greipfruudi mahlagaga.

Et Rasitrio sisaldab hüdroklorotiasiidi, võib teil ravi ajal alkoholi tarvitamisel tekkida püstitõusmisel pearinglus, eriti istuvast asendist tõusmisel.

**Rasedus**

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase (vt lõik „Ärge võtke Rasitrio-t“). Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, lõpetage otsekohe selle võtmine ja rääkige oma arstiga. Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Tavaliselt soovib arst teil lõpetada Rasitrio kasutamine enne rasestumist ja soovib teil kasutada Rasitrio asemel mõnda muud ravimit. Rasitrio-t ei soovitata kasutada varase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta juhul, kui te olete üle 3 kuu rase, sest pärast kolmandat raseduskuud kasutatuna võib ravim põhjustada tõsist lootekahjustust.

**Imetamine**

Öelge oma arstile, kui te toidate last rinnaga või kui te alustate rinnaga toitmist. Rinnaga toitvatele emadele ei ole Rasitrio soovitatav, kui te soovite rinnaga toita, võib teie arst määrata teile teise ravi, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim võib põhjustada pearinglust. Ärge juhtige sõidukit või kasutage masinaid või mehhanisme, kui teil esinevad sellised sümptomid.

**3. Kuidas Rasitrio-t võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud ja ärge ületage soovitatud annust. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasitrio annus on üks tablett ööpäevas.

**Manustamisviis**

Neelake tablett alla tervelt koos vähese veega. Seda ravimit tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, eelistatult iga päev samal kellaajal. Seda ravimit ei tohi võtta koos greipfruudimahlagaga.

**Kui te võtate Rasitrio-t rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Rasitrio tablette, rääkige otsekohe arstiga. Te võite vajada arstiabi.

**Kui te unustate Rasitrio-t võtta**

Kui te unustate ravimiannuse võtmata, võtke see niipea, kui meelde tuleb. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, siis võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. **Ärge** võtke kahekordset annust (korraga kahte tabletti), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.



**Ärge lõpetage selle ravimi võtmist**, isegi kui te ennast hästi tunnete (kui just teie arst teisiti ei juhenda).

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud võivad ennast küllalt hästi tunda. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

**Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.**

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rasitrio kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed on toodud allpool.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- pearinglus
- madal vererõhk
- käte, pahklupiirkondade või jalalabade tursed (perifeersed tursed).

**Kui teil tekib ravi alguses mõni järgnevatest kõrvaltoimetest, teavitage kohe oma raviarsti.**

Ravi alustamisel Rasitrio-ga võib tekkida minestamine ja/või uimasus, mis on seotud madala vererõhuga. Selliste juhtumite korral pöörduge kohe arsti poole. 65-aastastel või vanematel patsientidel võivad suurema tõenäosusega esineda madalast vererõhust tingitud kõrvaltoimed. Kliinilistes uuringutes esines madalat vererõhku Rasitrio-t saavatel patsientidel sagedamini kui ainult aliskireen/amlodipiin, aliskireen/hüdroklorotiasiid või amlodipiin/hüdroklorotiasiid kaksikkombinatsiooni saavatel patsientidel (vt lõik 2).

Järgnevaid, võimalikult tõsiseid kõrvaltoimeid on täheldatud ravimite kasutamisel, mis sisaldasid ainult aliskireeni, amlodipiini või hüdroklorotiasiidi.

#### Aliskireen

**Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised (sagedus teadmata):**

Mõnedel patsientidel on esinenud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st). **Kui tekib mõni järgnevatest, rääkige kohe oma arstiga:**

- Rasked allergilised reaktsioonid koos selliste sümptomitega nagu lööve, sügelus, näo-, huulte või keeleturse, hingamisraskus, pearinglus.
- Iiveldus, söögiisu kadumine, uriini värvumine tumedaks või naha ja silmade muutumine kollakaks (viitavad maksahäiretele).

#### *Võimalikud kõrvaltoimed*

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kõhulahtisus
- liigesevalu (artralgia)
- kõrge kaaliumisisaldus veres
- pearinglus.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- nahalööve (see võib olla ka allergiliste reaktsioonide või angiödeemi sümptom – vt allpool loetletud harva esinevaid kõrvaltoimeid)
- neeruhäired, sealhulgas äge neerupuudulikkus (tõsiselt vähenenud uriinieritus)
- tursed käed, pahklud või jalad (perifeerne ödem)
- tõsised nahareaktsioonid (toksiline epidermaalne nekrolüüs ja/või suulimaskesta reaktsioonid – punane nahk, villid huultel või suus, naha koorumine, palavik)
- madal vererõhk
- südamepekslemine

- köha
- sügelus, sügelev lööve (nõgestõbi)
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

**Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- tõsised allergilised reaktsioonid (anafülaktiline reaktsioon)
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)
- angioödeem (sümptomid, mis hõlmavad hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus)
- kreatiniini sisalduse tõus veres
- nahapunetus (erüteem).

Amlodipiin

Ainult amlodipiini kasutataval patsientidel on kirjeldatud ka järgnevaid kõrvaltoimeid:

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- unisus
- pearinglus
- peavalu (eriti ravi alguses)
- kuumahood
- kõhuvalu
- iiveldus
- pahkluu turse
- tursed
- väsimus
- palpitatsioonid (südamepekslemine).

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- unetus
- meeleolu muutused (sh ärevus)
- depressioon
- värisemine
- maitsetundlikkuse häired
- äkiline, ajutine teadvuse kaotus
- vähenenud nahatundlikkus
- surisemistunne või tuimus
- nägemishäired (sh diploopia)
- helin kõrvus
- madal vererõhk
- hingeldamine
- nina tilkumine
- oksendamine
- ebamugavustunne kõhus pärast söömist
- muutused soole tühjendamises (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)
- suukuivus
- juustekaotus
- lillakad laigud nahal
- naha värvuse muutus
- liighigistamine
- sügelemine; lööve
- generaliseerunud lööve
- liigesvalu
- lihasvalu
- lihaskrambid
- seljavalu
- urineerimishäired
- õine urineerimine

- sage urineerimine
- impotentsus
- rinnanäärmete suurenemine meestel
- rinnakuvalu
- nõrkus
- valu
- ebamugavustunne
- kehakaalu suurenemine
- kehakaalu vähenemine.

**Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- segasusseisund.

**Väga harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- väike valgete vereliblede ja vereliistakute arv
- allergilised reaktsioonid sümptomitega, nagu lööve, kihelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, pearinglus
- kõrge veresuhkru tase
- lihaskanguse suurenemine ja võimetus lihaseid sirutada
- tuimuse tunne või surin koos kõrvetuse tundega sõrmedes ja varvastes
- südameinfarkt
- ebaregulaarne südame löögisagedus
- veresoonte põletik
- köha
- tugev ülakõhuvalu
- mao limaskesta põletik
- veritsevad, hellad või suurenenud igemed
- maksapõletik
- maksahäired, mis võivad tekkida koos naha ja silmade kollakaks tõmbumise või uriini tumedaks värvumisega
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testis
- angioödeem (hingamis- või neelamisraskused või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse)
- nahareaktsioonid koos naha punetuse ja koorumisega, villide tekkimine huultele, silmade piirkonda või suuõnde; naha kuivus, lööve, nahasügelus
- nahalööve ketendamise või koorumisega; lööve; punane nahk, villid huultel, silmadel või suus, naha koorumine, palavik
- turse peamiselt näo ja kurgu piirkonnas
- naha suurenenud tundlikkus päikese suhtes.

### Hüdroklorotiasiid

Ainult hüdroklorotiasiidi kasutataval patsientidel on kirjeldatud ka järgnevaid kõrvaltoimeid, kuigi nende esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata:

#### **Väga sage** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- madal kaaliumisisaldus veres
- vere lipiidide sisalduse suurenemine.

#### **Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kõrge kusihappesisaldus veres
- madal magneesiumisisaldus veres
- madal naatriumisisaldus veres
- pearinglus, minestus püstitõusmisel
- vähenenud söögiisu
- iiveldus ja oksendamine
- sügelev lööve ja muud tüüpi lööbed
- võimetus saavutada või säilitada erektsiooni.

#### **Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- madal vereliistakute arv (mõnikord koos veritsuse või nahaaluste verevalumite tekkega)
- kõrge kaltsiumitase veres
- kõrge veresuhkru tase
- diabeedi korral esineva ainevahetuse seisundi halvenemine
- kurb meeleolu (depressioon)
- unehäired
- pearinglus
- peavalu
- surin või tuimus
- nägemishäired
- ebakorrapärane südame tegevus
- ebamugavustunne kõhus
- kõhukinnisus
- kõhulahtisus
- maksatalitluse häired, millega võib kaasneda naha ja silmavalgete kollasus
- naha suurenenud valgustundlikkus
- suhkruisaldus uriinis.

#### **Väga harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- palavik, kurguvalu või suuhaavandid, sagedamini esinevad infektsioonid (valgevereliblede puudumine või madal arv)
- kahvatu nahk, väsimus, hingamisraskus, tumedat värvi uriin (hemolüütiline aneemia)
- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, pearinglus (ülitundlikkusreaktsioonid)
- segasus, väsimus, lihastõmbused ja –spasmid, kiire hingamine (hüpokloreemiline alkaloos)
- raskendatud hingamine koos palavikuga, kõha, vilisev hingamine, hingeldus (respiratoorne distress, sealhulgas pneumoniit ja kopsuturse)
- tugev ülakõhuvalu (kõhunäärme põletik)
- näo turse, liigesvalu, lihaskahjustus, palavik (erütematoosne luupus)
- veresoonte põletik koos sümptomitega nagu lööve, lillakaspunased laigud, palavik (vaskuliit)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (toksiline epidermaalnekroolüüs).

#### **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- nõrkus
- verevalumite teke ja sagedased infektsioonid (aplastiline aneemia)

- nägemise halvenemine või silmavalu kõrge rõhu tõttu (ägeda suletud nurga glaukoomi võimalikud nähud)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (multiformne erüteem)
- lihasspasmid
- tõsiselt vähenenud uriinieritus (neerukahjustuse või neerupuudulikkuse võimalikud nähud), nõrkus (asteenia)
- palavik.

**Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile. Te peate võib-olla Rasitrio võtmise lõpetama.**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

## 5. Kuidas Rasitrio-t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast märget Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida Rasitrio tablette originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsi oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Rasitrio sisaldab

- Iga Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina), 5 mg amlodipiini (besülaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi. Abiained on mikrokristalne tselluloos, krosprovidoon, povidoon, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba räni, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool, talk, punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).

### Kuidas Rasitrio välja näeb ja pakendi sisu

- Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on heleroosad ovaalsed tabletid, mille ühele poolele on pressitud „LIL” ja teisele „NVR”.

Rasitrio on müügil pakendites, mis sisaldavad 14, 28, 56 või 98 tabletti kalenderblistrites.

See on müügil ka mitmikpakendites, mis sisaldavad 98 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) kalenderblistrites.

Rasitrio on müügil pakendites, mis sisaldavad 30 või 90 tabletti blistrites.

Rasitrio on müügil pakendites, mis sisaldavad 56 x 1 tabletti perforeeritud üheannuselises blisteris.

See on müügil ka mitmikpakendites, mis sisaldavad 98 x 1 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) perforeeritud üheannuselises blisteris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi teie asukohariigis olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Rasitrio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rasitrio võtmist
3. Kuidas Rasitrio-t võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rasitrio-t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

## **1. Mis ravim on Rasitrio ja milleks seda kasutatakse**

### **Mis ravim on Rasitrio?**

Rasitrio tabletid sisaldavad kolme toimeainet, mida kutsutakse aliskireeniks, amlodipiiniks ja hüdroklorotiasiidiks. Kõik need ained aitavad kontrolli all hoida kõrget vererõhku (hüpertensiooni).

- Aliskireen kuulub uude ravimite rühma, mida nimetatakse reniini inhibiitoriteks. Need ravimid vähendavad angiotensiin II sisaldust organismis. Angiotensiin II põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Angiotensiin II hulga vähendamine võimaldab veresoontel lõõgastuda.
- Amlodipiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks ja mis aitavad kontrolli all hoida kõrget vererõhku. Amlodipiin laiendab ja lõõgastab veresooni, langetades seega vererõhku.
- Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tiasiiddiureetikumideks. Hüdroklorotiasiid suurendab uriinieritust, mis samuti langetab vererõhku.

Kõrge vererõhk suurendab südame ja arterite töökoormust. Kui see kestab pikka aega, võib see kahjustada aju-, südame- ja neeruveresooni ning selle tagajärjel võivad tekkida insult, südamepuudulikkus, südamelihase infarkt või neerupuudulikkus. Vererõhu langetamine normiväärtusteni vähendab riski nende häirete tekkeks.

### **Milleks Rasitrio-t kasutatakse?**

Rasitrio-t kasutatakse kõrgvererõhu raviks täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk on juba kontrolli all aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidide tarvitamisega samaaegselt eraldi ravimitena. Need patsiendid võivad saada kasu kõiki kolme ainet sisaldava tableti võtmisest.



## 2. Mida on vaja teada enne Rasitrio võtmist

### Ärge võtke Rasitrio-t

- kui olete aliskireeni, amlodipiini, teiste dihidropüridiini derivaatide (tuntakse ka kaltsiumikanali blokaatorite nime all), hüdroklorotiasiidi, sulfoonamiidi derivaatide (ravimid, mida kasutatakse rindkere või kuseteede infektsioonide raviks) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et võite olla allergiline, ärge Rasitrio-t võtke ning küsige nõu oma arstilt.
  - kui teil on esinenud mõni järgnevatest angioödeemi (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse) vormidest:
    - angioödeem aliskireeni kasutamise ajal,
    - pärilik angioödeem,
    - teadmata põhjusega angioödeem.
  - kui te olete rase üle 3 kuu. (Samuti on parem vältida Rasitrio võtmist enne rasedust - vt lõik Rasedus).
  - kui teil on tõsiseid maksaprobleeme.
  - kui teil on tõsiseid probleeme neerudega.
  - kui teil ei ole võimeline urineerima (anuuria).
  - kui kaaliumi sisaldus teie veres on ravile vaatamata liiga madal.
  - kui naatriumi sisaldus teie veres on liiga madal.
  - kui kaltsiumi sisaldus teie veres on liiga kõrge.
  - kui teil on podagra (kusihaapekristallid liigestes).
  - kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:
    - kui te võtate tsüklosporiini (ravim, mida kasutatakse siirdamise järgselt organi äratõukereaktsiooni vältimiseks või teiste haiguste korral, nagu reumatoidartriit või atoopiline dermatiit),
    - itrakonool (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks),
    - kinidiini (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).
  - kui teil on diabeet või halvenenud neerufunktsioon ja teil ravitakse kõrget vererõhku mõnega järgnevatest ravimirühmadest:
    - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatoritega” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
  - kui teil on väga madal vererõhk.
  - kui teil esineb šokk, sealhulgas kardiogeenne šokk.
  - kui teil esineb aordiklapi kitsenemine (aordistenoos).
  - kui teil esineb südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

**Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge Rasitrio-t võtke ning rääkige oma arstiga.**

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rasitrio võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te oksendate või kui teil on kõhulahtisus või kui te kasutate diureetikumi (ravimit, mis suurendab teie poolt eritatava uriini kogust).
- kui teil on varem juba esinenud angioödeem (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse). Kui see juhtub, lõpetage Rasitrio võtmine ja pöörduge oma arsti poole.
- kui teil on probleeme südamega.
- kui olete väikese soolasisaldusega dieedil.
- kui teie uriini eritumine on märkimisväärselt vähenenud 24 tunni vältel või enam ja/või kui teil on tõsised neeruprobleemid (nt kui te vajate dialüüsravi), sh juhtudel, kui teile on siiratud neer või neerude verevarustuse eest vastutavate arterite kitsenemine või blokeerumine.
- kui teil on halvenenud neerufunktsioon, kaalub teie arst hoolikalt, kas Rasitrio on teile sobiv ravim ja võib soovida teid põhjalikumalt jälgida.
- kui teil on maksaprobleemid (maksafunktsiooni kahjustus).

- kui teil on suhkurtõbi (kõrge veresuhkru tase).
- kui teie veres on kõrge kolesterooli- või triglütseriidide sisaldus.
- kui te põete haigust, mida nimetatakse erütematoosseks luupuseks (nimetatakse ka „luupus“ või „SLE“).
- kui teil esineb allergia või astma.
- kui te võtate kõrge vererõhu raviks mõnda järgnevatest ravimirühmadest:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid“ näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatorid“ näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- kui te olete 65-aastane või vanem (vt lõik „Eakad“ (vanuses 65 aastat ja vanemad)).
- kui teil esinevad nähud ja sümptomid, nagu ebatavaline janu, suukuivus, üldine nõrkus, uimasus, rahutus, lihasvalu või -krambid, nõrkus, madal vererõhk, uriinierituse vähenemine, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südametegevus, mis võivad viidata hüdroklorotiasiidi (Rasitrio-s sisalduv toimeaine) liigsele toimele.
- kui teil tekivad pärast päikese käes viibimist nahareaktsioonid, näiteks lööve.
- kui teil esineb nägemise halvenemine või silmavalu. Need võivad olla silmasisese rõhu tõusu sümptomiteks ning tekkida tundide kuni nädalate jooksul pärast Rasitrio võtmist. Ilma ravita võib see viia püsiva nägemise kaotuseni.
- kui teil on neeruarteri stenoos (veresoonte ahenemine ühes või mõlemas neerus).
- kui teil on raske kongestiivne südamepuudulikkus (südamehaigus, mille korral süda ei jõua kehasse piisavalt verd pumbata).

Te peate informeerima oma arsti, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Rasitrio kasutamine ei ole soovitatav varase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta, kui te olete rase üle 3 kuu, kuna selles staadiumis võib see tõsiselt kahjustada teie last (vt lõik Rasedus).

### **Lapsed ja noorukid**

Rasitrio-t ei soovitata kasutada lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel.

### **Eakad**

Te peaksite rääkima oma arstiga, kui te olete 65-aastane või vanem, kuna teil võivad suurema tõenäosusega esineda madalast vererõhust tingitud kõrvaltoimed (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Teie arst kaalub hoolikalt, kas Rasitrio on teile sobiv ravim. Kui te olete 75-aastane või vanem, võib arst mõõta sagedamini teie vererõhku.

Enamikel üle 65 aastastel ja vanematel patsientidel ei ole aliskireeni 300 mg annusega saadud paremat toimet vererõhu vähendamisel kui 150 mg annusega.

### **Muud ravimid ja Rasitrio**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

### **Ärge võtke Rasitrio-t ja rääkige oma arstiga, kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:**

- tsüklosporiin (ravim, mida kasutatakse siirdamise korral, et vältida siirdatud organi äratõukereaktsiooni ja muude seisundite puhul, näiteks reumatoidartriit või atoopiline dermatiit).
- itrakonasool (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks).
- kinidiin (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).
- mõni järgnevatest ravimirühmadest kõrge vererõhu raviks, kui teil on diabeet või halvenenud neerufunktsioon:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid“ näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatorid“ näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.

### **Teavitage oma arsti, kui te kasutate järgnevaid ravimeid:**

- ravimid või ained, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid ja hepariin.
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere kaaliumisisaldus, näiteks diureetikumid (vett väljaviivad tabletid), kortikosteroidid, lahtistid, karbenoksoloon, amfoteritsiin või penitsilliin G.
- vererõhku langetavad ravimid, sh metüüldopa.
- vererõhku tõstvad ravimid nagu noradrenaliin või adrenaliin.
- ravimid, mis võivad esile kutsuda „*torsades de pointes'i*“ (südame rütmihäire) tekke, näiteks antiarütmikumid (kasutatakse südame rütmihäirete raviks) ja mõned psühhoosivastased ravimid.
- ketokonasool – ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks.
- verapamiil, ravim, mida kasutatakse vererõhu alandamiseks, südamerütmi korrigeerimiseks või rinnaangiini raviks.
- klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, mis on infektsioonide raviks kasutatavad antibiootikumid.
- amiodaroon, ravim, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks.
- atorvastatiin – ravim, mida kasutatakse suure kolesteroolisisalduse vähendamiseks.
- furosemiid või torasemiid, mis kuuluvad diureetikumidena tuntud ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks, samuti teatud südameprobleemide (südamepuudulikkuse) või tursete raviks.
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere naatriumisisaldus, näiteks antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid (karbamasepiin).
- rifampitsiin – infektsioonide ärahoidmiseks või raviks kasutatav ravim.
- naistepuna (*hypericum perforatum*) – meeleolu parandamiseks kasutatav taimne ravim.
- valuvaigistid, näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid (eelkõige kasutamisel üle 65-aastastel patsientidel).
- diltiaseem – südameprobleemide raviks kasutatav ravim.
- ritonaviir – ravim, mida kasutatakse viirusinfektsioonide raviks.
- liitium (ravim, mida kasutatakse teatud tüüpi depressiooni korral).
- some lahtistid.
- podagra ravimid, näiteks allopurinool.
- digoksiin või teised digitaalse glükosiidid (ravimid, mida kasutatakse südameprobleemide raviks).
- D-vitamiin ja kaltsiumisoolad.
- mõned järgnevatest ravimirühmadest kõrge vererõhu raviks:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid“ näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatorid“ näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- südame rütmihäirete ravimid.
- suhkurtõve ravimid (suukaudsed ravimid [nagu metformiin] või insuliinid).
- ravimid, mille toimel võib tõusta veresuhkru tase, näiteks beetablokaatorid ja diasoksiid.
- steroidid.
- tsütotoksilised ravimid (vähiravimid) näiteks metotreksaat või tsüklofosfamiid.
- artriidiravimid.
- söögitoruhaavandite ja -põletiku raviks kasutatavad ravimid (nt karbenoksoloon).
- lihasrelaksandid (ravimid, mida kasutatakse lihaste lõõgastamiseks operatsioonide ajal).
- amantadiin (Parkinsoni tõve korral kasutatav ravim, mida kasutatakse ka viiruste poolt põhjustatud teatud haiguste raviks või ennetamiseks).
- antikolinergilised ained (ravimid, mida mitmesuguste kasutatakse erinevate häirete raviks, nagu seedetrakti spasmid, kusepõie spasm, astma, merehaigus, lihasspasmid, Parkinsoni tõbi ja abivahendina anesteesia korral).
- kolestüramiin, kolestipool või teised vaigud (ained, mida kasutatakse põhiliselt kõrgenenud vere lipiidide sisalduse raviks).
- alkohol, unerohud ja anesteetikumid (tuimestid, mida kasutatakse operatsioonide ja muude protseduuride ajal).
- joodi sisaldavad kontrastained (ained, mida kasutatakse pildiagnostika uuringuteks).

**Teie arst peab võib-olla muutma teie kasutatava ravimi annust ja/või võtma kasutusele teised ettevaatusabinõud, kui te võtate mõnda järgnevatest ravimitest:**

- furosemiid või torasemiid, mis kuuluvad diureetikumidena tuntud ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks, samuti teatud südameprobleemide (südamepuudulikkuse) või tursete raviks.
- mõned infektsioonide raviks kasutatavad ravimid, nagu ketokonasool, amfoteritsiin või penitsilliin G.

**Rasitrio koos toidu ja joogiga**

Seda ravimit tuleb võtta koos kerge einega üks kord päevas, eelistatult iga päev samal kellaajal. Seda ravimit ei tohi võtta koos greipfruudi mahlagaga.

Et Rasitrio sisaldab hüdroklorotiasiidi, võib teil ravi ajal alkoholi tarvitamisel tekkida püstitõusmisel pearinglus, eriti istuvast asendist tõusmisel.

**Rasedus**

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase (vt lõik „Ärge võtke Rasitrio-t“). Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, lõpetage otsekohe selle võtmine ja rääkige oma arstiga. Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Tavaliselt soovitab arst teil lõpetada Rasitrio kasutamine enne rasestumist ja soovitab teil kasutada Rasitrio asemel mõnda muud ravimit. Rasitrio-t ei soovitata kasutada varase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta juhul, kui te olete üle 3 kuu rase, sest pärast kolmandat raseduskuud kasutatuna võib ravim põhjustada tõsist lootekahjustust.

**Imetamine**

Öelge oma arstile, kui te toidate last rinnaga või kui te alustate rinnaga toitmist. Rinnaga toitvatele emadele ei ole Rasitrio soovitatav, kui te soovite rinnaga toita, võib teie arst määrata teile teise ravi, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim võib põhjustada pearinglust. Ärge juhtige sõidukit või kasutage masinaid või mehhanisme, kui teil esinevad sellised sümptomid.

**3. Kuidas Rasitrio-t võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud ja ärge ületage soovitatud annust. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasitrio annus on üks tablett ööpäevas.

**Manustamisviis**

Neelake tablett alla tervelt koos vähese veega. Seda ravimit tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, eelistatult iga päev samal kellaajal. Seda ravimit ei tohi võtta koos greipfruudimahlagaga.

**Kui te võtate Rasitrio-t rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Rasitrio tablette, rääkige otsekohe arstiga. Te võite vajada arstiabi.

**Kui te unustate Rasitrio-t võtta**

Kui te unustate ravimiannuse võtmata, võtke see niipea, kui meelde tuleb. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, siis võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. **Ärge** võtke kahekordset annust (korraga kahte tabletti), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

**Ärge lõpetage selle ravimi võtmist**, isegi kui te ennast hästi tunnete (kui just teie arst teisiti ei juhenda).

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud võivad ennast küllalt hästi tunda. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

**Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.**

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rasitrio kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed on toodud allpool.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- pearinglus
- madal vererõhk
- käte, pahklupiirkondade või jalalabade tursed (perifeersed tursed).

**Kui teil tekib ravi alguses mõni järgnevatest kõrvaltoimetest, teavitage kohe oma raviarsti.**

Ravi alustamisel Rasitrio-ga võib tekkida minestamine ja/või uimasus, mis on seotud madala vererõhuga. Selliste juhtumite korral pöörduge kohe arsti poole. 65-aastastel või vanematel patsientidel võivad suurema tõenäosusega esineda madalast vererõhust tingitud kõrvaltoimed. Kliinilistes uuringutes esines madalat vererõhku Rasitrio-t saavatel patsientidel sagedamini kui ainult aliskireen/amlodipiin, aliskireen/hüdroklorotiasiid või amlodipiin/hüdroklorotiasiid kaksikkombinatsiooni saavatel patsientidel (vt lõik 2).

Järgnevaid, võimalikult tõsiseid kõrvaltoimeid on täheldatud ravimite kasutamisel, mis sisaldasid ainult aliskireeni, amlodipiini või hüdroklorotiasiidi.

#### Aliskireen

**Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised (sagedus teadmata):**

Mõnedel patsientidel on esinenud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st). **Kui tekib mõni järgnevatest, rääkige kohe oma arstiga:**

- Rasked allergilised reaktsioonid koos selliste sümptomitega nagu lööve, sügelus, näo-, huulte või keeleturse, hingamisraskus, pearinglus.
- Iiveldus, söögiisu kadumine, uriini värvumine tumedaks või naha ja silmade muutumine kollakaks (viitavad maksahäiretele).

#### *Võimalikud kõrvaltoimed*

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kõhulahtisus
- liigesevalu (artralgia)
- kõrge kaaliumisisaldus veres
- pearinglus.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- nahalööve (see võib olla ka allergiliste reaktsioonide või angiödeemi sümptom – vt allpool loetletud harva esinevaid kõrvaltoimeid)
- neeruhäired, sealhulgas äge neerupuudulikkus (tõsiselt vähenenud uriinieritus)
- tursed käed, pahklud või jalad (perifeerne ödem)
- tõsised nahareaktsioonid (toksiline epidermaalne nekrolüüs ja/või suulimaskesta reaktsioonid – punane nahk, villid huultel või suus, naha koorumine, palavik)
- madal vererõhk
- südamepekslemine

- köha
- sügelus, sügelev lööve (nõgestõbi)
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

**Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- tõsised allergilised reaktsioonid (anafülaktiline reaktsioon)
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)
- angioödeem (sümptomid, mis hõlmavad hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus)
- kreatiniini sisalduse tõus veres
- nahapunetus (erüteem).

Amlodipiin

Ainult amlodipiini kasutataval patsientidel on kirjeldatud ka järgnevaid kõrvaltoimeid:

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- unisus
- pearinglus
- peavalu (eriti ravi alguses)
- kuumahood
- kõhuvalu
- iiveldus
- pahkluu turse
- tursed
- väsimus
- palpitatsioonid (südamepekslemine).

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- unetus
- meeleolu muutused (sh ärevus)
- depressioon
- värisemine
- maitsetundlikkuse häired
- äkiline, ajutine teadvuse kaotus
- vähenenud nahatundlikkus
- surisemistunne või tuimus
- nägemishäired (sh diploopia)
- helin kõrvus
- madal vererõhk
- hingeldamine
- nina tilkumine
- oksendamine
- ebamugavustunne kõhus pärast söömist
- muutused soole tühjendamises (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)
- suukuivus
- juustekaotus
- lillakad laigud nahal
- naha värvuse muutus
- liighigistamine
- sügelemine; lööve
- generaliseerunud lööve
- liigesvalu
- lihasvalu
- lihaskrambid
- seljavalu
- urineerimishäired
- õine urineerimine

- sage urineerimine
- impotentsus
- rinnanäärmete suurenemine meestel
- rinnakuvalu
- nõrkus
- valu
- ebamugavustunne
- kehakaalu suurenemine
- kehakaalu vähenemine.

**Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- segasusseisund.

**Väga harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- väike valgete vereliblede ja vereliistakute arv
- allergilised reaktsioonid sümptomitega, nagu lööve, kihelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, peeringlus
- kõrge veresuhkru tase
- lihaskanguse suurenemine ja võimetus lihaseid sirutada
- tuimuse tunne või surin koos kõrvetuse tundega sõrmedes ja varvastes
- südameinfarkt
- ebaregulaarne südame löögisagedus
- veresoonte põletik
- köha
- tugev ülakõhuvalu
- mao limaskesta põletik
- veritsevad, hellad või suurenenud igemed
- maksapõletik
- maksahäired, mis võivad tekkida koos naha ja silmade kollakaks tõmbumise või uriini tumedaks värvumisega
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testis
- angioödeem (hingamis- või neelamisraskused või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse)
- nahareaktsioonid koos naha punetuse ja koorumisega, villide tekkimine huultele, silmade piirkonda või suuõnde; naha kuivus, lööve, nahasügelus
- nahalööve ketendamise või koorumisega; lööve; punane nahk, villid huultel, silmadel või suus, naha koorumine, palavik
- turse peamiselt näo ja kurgu piirkonnas
- naha suurenenud tundlikkus päikese suhtes.

### Hüdroklorotiasiid

Ainult hüdroklorotiasiidi kasutataval patsientidel on kirjeldatud ka järgnevaid kõrvaltoimeid, kuigi nende esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata:

#### **Väga sage** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- madal kaaliumisisaldus veres
- vere lipiidide sisalduse suurenemine.

#### **Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kõrge kusihappesisaldus veres
- madal magneesiumisisaldus veres
- madal naatriumisisaldus veres
- pearinglus, minestus püstitõusmisel
- vähenenud söögiisu
- iiveldus ja oksendamine
- sügelev lööve ja muud tüüpi lööbed
- võimetus saavutada või säilitada erektsiooni.

#### **Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- madal vereliistakute arv (mõnikord koos veritsuse või nahaaluste verevalumite tekkega)
- kõrge kaltsiumitase veres
- kõrge veresuhkru tase
- diabeedi korral esineva ainevahetuse seisundi halvenemine
- kurb meeleolu (depressioon)
- unehäired
- pearinglus
- peavalu
- surin või tuimus
- nägemishäired
- ebakorrapärane südame tegevus
- ebamugavustunne kõhus
- kõhukinnisus
- kõhulahtisus
- maksatalitluse häired, millega võib kaasneda naha ja silmavalgete kollasus
- naha suurenenud valgustundlikkus
- suhkru sisaldus uriinis.

#### **Väga harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- palavik, kurguvalu või suuhaavandid, sagedamini esinevad infektsioonid (valgevereliblede puudumine või madal arv)
- kahvatu nahk, väsimus, hingamisraskus, tumedat värvi uriin (hemolüütiline aneemia)
- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, pearinglus (ülitundlikkusreaktsioonid)
- segasus, väsimus, lihastõmbused ja –spasmid, kiire hingamine (hüpokloreemiline alkaloos)
- raskendatud hingamine koos palavikuga, kõha, vilisev hingamine, hingeldus (respiratoorne distress, sealhulgas pneumoniit ja kopsuturse)
- tugev ülakõhuvalu (kõhunäärme põletik)
- näo turse, liigesvalu, lihaskahjustus, palavik (erütematoosne luupus)
- veresoonte põletik koos sümptomitega nagu lööve, lillakaspunased laigud, palavik (vaskuliit)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (toksiline epidermaalnekroolüüs).

#### **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- nõrkus
- verevalumite teke ja sagedased infektsioonid (aplastiline aneemia)



- nägemise halvenemine või silmavalu kõrge rõhu tõttu (ägeda suletud nurga glaukoomi võimalikud nähud)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (multiformne erüteem)
- lihasspasmid
- tõsiselt vähenenud uriinieritus (neerukahjustuse või neerupuudulikkuse võimalikud nähud), nõrkus (asteenia)
- palavik.

**Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile. Te peate võib-olla Rasisrio võtmise lõpetama.**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

## 5. Kuidas Rasisrio-t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast märget Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida Rasisrio tablette originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Rasisrio sisaldab

- Iga Rasisrio 300 mg/5 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina), 5 mg amlodipiini (besülaadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi. Abiained on mikrokristalne tselluloos, krosповidoon, povidoon, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba räni, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool, talk, must raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172) ja kollane raudoksiid (E172).

### Kuidas Rasisrio välja näeb ja pakendi sisu

- Rasisrio 300 mg/5 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on heledad pruunikasoranžid ovaalsed tabletid, mille ühele poolele on pressitud „OIO” ja teisele „NVR”.

Rasisrio on müügil pakendites, mis sisaldavad 14, 28, 56 või 98 tabletti kalenderblistrites.

See on müügil ka mitmikpakendites, mis sisaldavad 98 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) kalenderblistrites.

Rasisrio on müügil pakendites, mis sisaldavad 30 või 90 tabletti blistrites.

Rasisrio on müügil pakendites, mis sisaldavad 56 x 1 tabletti perforeeritud üheannuselises blistris.

See on müügil ka mitmikpakendites, mis sisaldavad 98 x 1 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) perforeeritud üheannuselises blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi teie asukohariigis olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Rasitrio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rasitrio võtmist
3. Kuidas Rasitrio-t võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rasitrio-t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

## **1. Mis ravim on Rasitrio ja milleks seda kasutatakse**

### **Mis ravim on Rasitrio?**

Rasitrio tabletid sisaldavad kolme toimeainet, mida kutsutakse aliskireeniks, amlodipiiniks ja hüdroklorotiasiidiks. Kõik need ained aitavad kontrolli all hoida kõrget vererõhku (hüpertensiooni).

- Aliskireen kuulub uude ravimite rühma, mida nimetatakse reniini inhibiitoriteks. Need ravimid vähendavad angiotensiin II sisaldust organismis. Angiotensiin II põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Angiotensiin II hulga vähendamine võimaldab veresoontel lõõgastuda.
- Amlodipiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks ja mis aitavad kontrolli all hoida kõrget vererõhku. Amlodipiin laiendab ja lõõgastab veresooni, langetades seega vererõhku.
- Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tiasiiddiureetikumideks. Hüdroklorotiasiid suurendab uriinieritust, mis samuti langetab vererõhku.

Kõrge vererõhk suurendab südame ja arterite töökoormust. Kui see kestab pikka aega, võib see kahjustada aju-, südame- ja neeruveresooni ning selle tagajärjel võivad tekkida insult, südamepuudulikkus, südamelihase infarkt või neerupuudulikkus. Vererõhu langetamine normiväärtusteni vähendab riski nende häirete tekkeks.

### **Milleks Rasitrio-t kasutatakse?**

Rasitrio-t kasutatakse kõrgvererõhu raviks täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk on juba kontrolli all aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidiga tarvitamisega samaaegselt eraldi ravimitena. Need patsiendid võivad saada kasu kõiki kolme ainet sisaldava tableti võtmisest.

## 2. Mida on vaja teada enne Rasitrio võtmist

### Ärge võtke Rasitrio-t

- kui olete aliskireeni, amlodipiini, teiste dihidropüridiini derivaatide (tuntakse ka kaltsiumikanali blokaatorite nime all), hüdroklorotiasiidi, sulfoonamiidi derivaatide (ravimid, mida kasutatakse rindkere või kuseteede infektsioonide raviks) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et võite olla allergiline, ärge Rasitrio-t võtke ning küsige nõu oma arstilt.
  - kui teil on esinenud mõni järgnevatest angioödeemi (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse) vormidest:
    - angioödeem aliskireeni kasutamise ajal,
    - pärilik angioödeem,
    - teadmata põhjusega angioödeem.
  - kui te olete rase üle 3 kuu. (Samuti on parem vältida Rasitrio võtmist enne rasedust - vt lõik Rasedus).
  - kui teil on tõsiseid maksaprobleeme.
  - kui teil on tõsiseid probleeme neerudega.
  - kui teil ei ole võimeline urineerima (anuuria).
  - kui kaaliumi sisaldus teie veres on ravile vaatamata liiga madal.
  - kui naatriumi sisaldus teie veres on liiga madal.
  - kui kaltsiumi sisaldus teie veres on liiga kõrge.
  - kui teil on podagra (kusihaapekristallid liigestes).
  - kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:
    - kui te võtate tsüklosporiini (ravim, mida kasutatakse siirdamise järgselt organi äratõukereaktsiooni vältimiseks või teiste haiguste korral, nagu reumatoidartriit või atoopiline dermatiit),
    - itrakonasool (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks),
    - kinidiini (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).
  - kui teil on diabeet või halvenenud neerufunktsioon ja teil ravitakse kõrget vererõhku mõnega järgnevatest ravimirühmadest:
    - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatoritega” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
  - kui teil on väga madal vererõhk.
  - kui teil esineb šokk, sealhulgas kardiogeenne šokk.
  - kui teil esineb aordiklapi kitsenemine (aordistenoos).
  - kui teil esineb südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

**Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge Rasitrio-t võtke ning rääkige oma arstiga.**

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rasitrio võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te oksendate või kui teil on kõhulahtisus või kui te kasutate diureetikumi (ravimit, mis suurendab teie poolt eritatava uriini kogust).
- kui teil on varem juba esinenud angioödeem (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse). Kui see juhtub, lõpetage Rasitrio võtmine ja pöörduge oma arsti poole.
- kui teil on probleeme südamega.
- kui olete väikese soolasisaldusega dieedil.
- kui teie uriini eritumine on märkimisväärselt vähenenud 24 tunni vältel või enam ja/või kui teil on tõsised neeruprobleemid (nt kui te vajate dialüüsravi), sh juhtudel, kui teile on siiratud neer või neerude verevarustuse eest vastutavate arterite kitsenemine või blokeerumine.
- kui teil on halvenenud neerufunktsioon, kaalub teie arst hoolikalt, kas Rasitrio on teile sobiv ravim ja võib soovida teid põhjalikumalt jälgida.
- kui teil on maksaprobleemid (maksafunktsiooni kahjustus).

- kui teil on suhkurtõbi (kõrge veresuhkru tase).
- kui teie veres on kõrge kolesterooli- või triglütseriidide sisaldus.
- kui te põete haigust, mida nimetatakse erütematoosseks luupuseks (nimetatakse ka „luupus“ või „SLE“).
- kui teil esineb allergia või astma.
- kui te võtate kõrge vererõhu raviks mõnda järgnevatest ravimirühmadest:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid“ näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatorid“ näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- kui te olete 65-aastane või vanem (vt lõik „Eakad“ (vanuses 65 aastat ja vanemad)).
- kui teil esinevad nähud ja sümptomid, nagu ebatavaline janu, suukuivus, üldine nõrkus, uimasus, rahutus, lihasvalu või -krambid, nõrkus, madal vererõhk, uriinierituse vähenemine, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südametegevus, mis võivad viidata hüdroklorotiasiidi (Rasitrio-s sisalduv toimeaine) liigsele toimele.
- kui teil tekivad pärast päikese käes viibimist nahareaktsioonid, näiteks lööve.
- kui teil esineb nägemise halvenemine või silmavalu. Need võivad olla silmasisese rõhu tõusu sümptomiteks ning tekkida tundide kuni nädalate jooksul pärast Rasitrio võtmist. Ilma ravita võib see viia püsiva nägemise kaotuseni.
- kui teil on neeruarteri stenoos (veresoonte ahenemine ühes või mõlemas neerus).
- kui teil on raske kongestiivne südamepuudulikkus (südamehaigus, mille korral süda ei jõua kehasse piisavalt verd pumbata).

Te peate informeerima oma arsti, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Rasitrio kasutamine ei ole soovitatav varase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta, kui te olete rase üle 3 kuu, kuna selles staadiumis võib see tõsiselt kahjustada teie last (vt lõik Rasedus).

### **Lapsed ja noorukid**

Rasitrio-t ei soovitata kasutada lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel.

### **Eakad**

Te peaksite rääkima oma arstiga, kui te olete 65-aastane või vanem, kuna teil võivad suurema tõenäosusega esineda madalast vererõhust tingitud kõrvaltoimed (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Teie arst kaalub hoolikalt, kas Rasitrio on teile sobiv ravim. Kui te olete 75-aastane või vanem, võib arst mõõta sagedamini teie vererõhku.

Enamikel üle 65 aastastel ja vanematel patsientidel ei ole aliskireeni 300 mg annusega saadud paremat toimet vererõhu vähendamisel kui 150 mg annusega.

### **Muud ravimid ja Rasitrio**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

### **Ärge võtke Rasitrio-t ja rääkige oma arstiga, kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:**

- tsüklosporiin (ravim, mida kasutatakse siirdamise korral, et vältida siirdatud organi äratõukereaktsiooni ja muude seisundite puhul, näiteks reumatoidartriit või atoopiline dermatiit).
- itrakonasool (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks).
- kinidiin (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).
- mõni järgnevatest ravimirühmadest kõrge vererõhu raviks, kui teil on diabeet või halvenenud neerufunktsioon:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid“ näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatorid“ näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.

### **Teavitage oma arsti, kui te kasutate järgnevaid ravimeid:**

- ravimid või ained, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid ja hepariin.
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere kaaliumisisaldus, näiteks diureetikumid (vett väljaviivad tabletid), kortikosteroidid, lahtistid, karbenoksoloon, amfoteritsiin või penitsilliin G.
- vererõhku langetavad ravimid, sh metüüldopa.
- vererõhku tõstvad ravimid nagu noradrenaliin või adrenaliin.
- ravimid, mis võivad esile kutsuda „*torsades de pointes'i*“ (südame rütmihäire) tekke, näiteks antiarütmikumid (kasutatakse südame rütmihäirete raviks) ja mõned psühhoosivastased ravimid.
- ketokonasool – ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks.
- verapamiil, ravim, mida kasutatakse vererõhu alandamiseks, südamerütmi korrigeerimiseks või rinnaangiini raviks.
- klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, mis on infektsioonide raviks kasutatavad antibiootikumid.
- amiodaroon, ravim, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks.
- atorvastatiin – ravim, mida kasutatakse suure kolesteroolisisalduse vähendamiseks.
- furosemiid või torasemiid, mis kuuluvad diureetikumidena tuntud ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks, samuti teatud südameprobleemide (südamepuudulikkuse) või tursete raviks.
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere naatriumisisaldus, näiteks antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid (karbamasepiin).
- rifampitsiin – infektsioonide ärahoidmiseks või raviks kasutatav ravim.
- naistepuna (*hypericum perforatum*) – meeleolu parandamiseks kasutatav taimne ravim.
- valuvaigistid, näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid (eelkõige kasutamisel üle 65-aastastel patsientidel).
- diltiaseem – südameprobleemide raviks kasutatav ravim.
- ritonaviir – ravim, mida kasutatakse viirusinfektsioonide raviks.
- liitium (ravim, mida kasutatakse teatud tüüpi depressiooni korral).
- some lahtistid.
- podagra ravimid, näiteks allopurinool.
- digoksiin või teised digitaalse glükosiidid (ravimid, mida kasutatakse südameprobleemide raviks).
- D-vitamiin ja kaltsiumisoolad.
- mõned järgnevatest ravimirühmadest kõrge vererõhu raviks:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid“ näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
  - „angiotensiin II retseptori blokaatorid“ näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- südame rütmihäirete ravimid.
- suhkurtõve ravimid (suukaudsed ravimid [nagu metformiin] või insuliinid).
- ravimid, mille toimel võib tõusta veresuhkru tase, näiteks beetablokaatorid ja diasoksiid.
- steroidid.
- tsütotoksilised ravimid (vähiravimid) näiteks metotreksaat või tsüklofosfamiid.
- artriidiravimid.
- söögitoruhaavandite ja -põletiku raviks kasutatavad ravimid (nt karbenoksoloon).
- lihasrelaksandid (ravimid, mida kasutatakse lihaste lõõgastamiseks operatsioonide ajal).
- amantadiin (Parkinsoni tõve korral kasutatav ravim, mida kasutatakse ka viiruste poolt põhjustatud teatud haiguste raviks või ennetamiseks).
- antikolinergilised ained (ravimid, mida mitmesuguste kasutatakse erinevate häirete raviks, nagu seedetrakti spasmid, kusepõie spasm, astma, merehaigus, lihasspasmid, Parkinsoni tõbi ja abivahendina anesteesia korral).
- kolestüramiin, kolestipool või teised vaigud (ained, mida kasutatakse põhiliselt kõrge vererõhu vere lipiidide sisalduse raviks).
- alkohol, unerohud ja anesteetikumid (tuimestid, mida kasutatakse operatsioonide ja muude protseduuride ajal).
- joodi sisaldavad kontrastained (ained, mida kasutatakse pildiagnostika uuringuteks).

**Teie arst peab võib-olla muutma teie kasutatava ravimi annust ja/või võtma kasutusele teised ettevaatusabinõud, kui te võtate mõnda järgnevatest ravimitest:**

- furosemiid või torasemiid, mis kuuluvad diureetikumidena tuntud ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks, samuti teatud südameprobleemide (südamepuudulikkuse) või tursete raviks.
- mõned infektsioonide raviks kasutatavad ravimid, nagu ketokonasool, amfoteritsiin või penitsilliin G.

**Rasitrio koos toidu ja joogiga**

Seda ravimit tuleb võtta koos kerge einega üks kord päevas, eelistatult iga päev samal kellaajal. Seda ravimit ei tohi võtta koos greipfruudi mahlagaga.

Et Rasitrio sisaldab hüdroklorotiasiidi, võib teil ravi ajal alkoholi tarvitamisel tekkida püstitõusmisel pearinglus, eriti istuvast asendist tõusmisel.

**Rasedus**

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase (vt lõik „Ärge võtke Rasitrio-t“). Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, lõpetage otsekohe selle võtmine ja rääkige oma arstiga. Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Tavaliselt soovitab arst teil lõpetada Rasitrio kasutamine enne rasestumist ja soovitab teil kasutada Rasitrio asemel mõnda muud ravimit. Rasitrio-t ei soovitata kasutada varase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta juhul, kui te olete üle 3 kuu rase, sest pärast kolmandat raseduskuud kasutatuna võib ravim põhjustada tõsist lootekahjustust.

**Imetamine**

Öelge oma arstile, kui te toidate last rinnaga või kui te alustate rinnaga toitmist. Rinnaga toitvatele emadele ei ole Rasitrio soovitatav, kui te soovite rinnaga toita, võib teie arst määrata teile teise ravi, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim võib põhjustada pearinglust. Ärge juhtige sõidukit või kasutage masinaid või mehhanisme, kui teil esinevad sellised sümptomid.

**3. Kuidas Rasitrio-t võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud ja ärge ületage soovitatud annust. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasitrio annus on üks tablett ööpäevas.

**Manustamisviis**

Neelake tablett alla tervelt koos vähese veega. Seda ravimit tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, eelistatult iga päev samal kellaajal. Seda ravimit ei tohi võtta koos greipfruudimahlagaga.

**Kui te võtate Rasitrio-t rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Rasitrio tablette, rääkige otsekohe arstiga. Te võite vajada arstiabi.

**Kui te unustate Rasitrio-t võtta**

Kui te unustate ravimiannuse võtmata, võtke see niipea, kui meelde tuleb. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, siis võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. **Ärge** võtke kahekordset annust (korraga kahte tabletti), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.



**Ärge lõpetage selle ravimi võtmist**, isegi kui te ennast hästi tunnete (kui just teie arst teisiti ei juhenda).

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud võivad ennast küllalt hästi tunda. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

**Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.**

#### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rasitrio kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed on toodud allpool.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- pearinglus
- madal vererõhk
- käte, pahklupiirkondade või jalalabade tursed (perifeersed tursed).

**Kui teil tekib ravi alguses mõni järgnevatest kõrvaltoimetest, teavitage kohe oma raviarsti.**

Ravi alustamisel Rasitrio-ga võib tekkida minestamine ja/või uimasus, mis on seotud madala vererõhuga. Selliste juhtumite korral pöörduge kohe arsti poole. 65-aastastel või vanematel patsientidel võivad suurema tõenäosusega esineda madalast vererõhust tingitud kõrvaltoimed. Kliinilistes uuringutes esines madalat vererõhku Rasitrio-t saavatel patsientidel sagedamini kui ainult aliskireen/amlodipiin, aliskireen/hüdroklorotiasiid või amlodipiin/hüdroklorotiasiid kaksikkombinatsiooni saavatel patsientidel (vt lõik 2).

Järgnevaid, võimalikult tõsiseid kõrvaltoimeid on täheldatud ravimite kasutamisel, mis sisaldasid ainult aliskireeni, amlodipiini või hüdroklorotiasiidi.

#### Aliskireen

**Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised (sagedus teadmata):**

Mõnedel patsientidel on esinenud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st). **Kui tekib mõni järgnevatest, rääkige kohe oma arstiga:**

- Rasked allergilised reaktsioonid koos selliste sümptomitega nagu lööve, sügelus, näo-, huulte või keeleturse, hingamisraskus, pearinglus.
- Iiveldus, söögiisu kadumine, uriini värvumine tumedaks või naha ja silmade muutumine kollakaks (viitavad maksahäiretele).

#### *Võimalikud kõrvaltoimed*

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kõhulahtisus
- liigesevalu (artralgia)
- kõrge kaaliumisisaldus veres
- pearinglus.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- nahalööve (see võib olla ka allergiliste reaktsioonide või angiödeemi sümptom – vt allpool loetletud harva esinevaid kõrvaltoimeid)
- neeruhäired, sealhulgas äge neerupuudulikkus (tõsiselt vähenenud uriinieritus)
- tursed käed, pahklud või jalad (perifeerne ödem)
- tõsised nahareaktsioonid (toksiline epidermaalne nekrolüüs ja/või suulimaskesta reaktsioonid – punane nahk, villid huultel või suus, naha koorumine, palavik)
- madal vererõhk
- südamepekslemine

- köha
- sügelus, sügelev lööve (nõgestõbi)
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

**Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- tõsised allergilised reaktsioonid (anafülaktiline reaktsioon)
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)
- angioödeem (sümptomid, mis hõlmavad hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus)
- kreatiniini sisalduse tõus veres
- nahapunetus (erüteem).

Amlodipiin

Ainult amlodipiini kasutataval patsientidel on kirjeldatud ka järgnevaid kõrvaltoimeid:

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- unisus
- pearinglus
- peavalu (eriti ravi alguses)
- kuumahood
- kõhuvalu
- iiveldus
- pahkluu turse
- tursed
- väsimus
- palpitatsioonid (südamepekslemine).

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- unetus
- meeleolu muutused (sh ärevus)
- depressioon
- värisemine
- maitsetundlikkuse häired
- äkiline, ajutine teadvuse kaotus
- vähenenud nahatundlikkus
- surisemistunne või tuimus
- nägemishäired (sh diploopia)
- helin kõrvus
- madal vererõhk
- hingeldamine
- nina tilkumine
- oksendamine
- ebamugavustunne kõhus pärast söömist
- muutused soole tühjendamises (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)
- suukuivus
- juustekaotus
- lillakad laigud nahal
- naha värvuse muutus
- liighigistamine
- sügelemine; lööve
- generaliseerunud lööve
- liigesvalu
- lihasvalu
- lihaskrambid
- seljavalu
- urineerimishäired
- õine urineerimine

- sage urineerimine
- impotentsus
- rinnanäärmete suurenemine meestel
- rinnakuvalu
- nõrkus
- valu
- ebamugavustunne
- kehakaalu suurenemine
- kehakaalu vähenemine.

**Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- segasusseisund.

**Väga harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- väike valgete vereliblede ja vereliistakute arv
- allergilised reaktsioonid sümptomitega, nagu lööve, kihelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, peeringlus
- kõrge veresuhkru tase
- lihaskanguse suurenemine ja võimetus lihaseid sirutada
- tuimuse tunne või surin koos kõrvetuse tundega sõrmedes ja varvastes
- südameinfarkt
- ebaregulaarne südame löögisagedus
- veresoonte põletik
- köha
- tugev ülakõhuvalu
- mao limaskesta põletik
- veritsevad, hellad või suurenenud igemed
- maksapõletik
- maksahäired, mis võivad tekkida koos naha ja silmade kollakaks tõmbumise või uriini tumedaks värvumisega
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testis
- angioödeem (hingamis- või neelamisraskused või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse)
- nahareaktsioonid koos naha punetuse ja koorumisega, villide tekkimine huultele, silmade piirkonda või suuõnde; naha kuivus, lööve, nahasügelus
- nahalööve ketendamise või koorumisega; lööve; punane nahk, villid huultel, silmadel või suus, naha koorumine, palavik
- turse peamiselt näo ja kurgu piirkonnas
- naha suurenenud tundlikkus päikese suhtes.

### Hüdroklorotiasiid

Ainult hüdroklorotiasiidi kasutataval patsientidel on kirjeldatud ka järgnevaid kõrvaltoimeid, kuigi nende esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata:

#### **Väga sage** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- madal kaaliumisisaldus veres
- vere lipiidide sisalduse suurenemine.

#### **Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kõrge kusihappesisaldus veres
- madal magneesiumisisaldus veres
- madal naatriumisisaldus veres
- pearinglus, minestus püstitõusmisel
- vähenenud söögiisu
- iiveldus ja oksendamine
- sügelev lööve ja muud tüüpi lööbed
- võimetus saavutada või säilitada erektsiooni.

#### **Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- madal vereliistakute arv (mõnikord koos veritsuse või nahaaluste verevalumite tekkega)
- kõrge kaltsiumitase veres
- kõrge veresuhkru tase
- diabeedi korral esineva ainevahetusseisundi halvenemine
- kurb meeleolu (depressioon)
- unehäired
- pearinglus
- peavalu
- surin või tuimus
- nägemishäired
- ebakorrapärane südametegevus
- ebamugavustunne kõhus
- kõhukinnisus
- kõhulahtisus
- maksatalitluse häired, millega võib kaasneda naha ja silmavalgete kollasus
- naha suurenenud valgustundlikkus
- suhkruisisaldus uriinis.

#### **Väga harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- palavik, kurguvalu või suuhaavandid, sagedamini esinevad infektsioonid (valgevereliblede puudumine või madal arv)
- kahvatu nahk, väsimus, hingamisraskus, tumedat värvi uriin (hemolüütiline aneemia)
- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, pearinglus (ülitundlikkusreaktsioonid)
- segasus, väsimus, lihastõmbused ja –spasmid, kiire hingamine (hüpokloreemiline alkaloos)
- raskendatud hingamine koos palavikuga, kõha, vilisev hingamine, hingeldus (respiratoorne distress, sealhulgas pneumoniit ja kopsuturse)
- tugev ülakõhuvalu (kõhunäärme põletik)
- näo turse, liigesvalu, lihaskahjustus, palavik (erütematoosne luupus)
- veresoonte põletik koos sümptomitega nagu lööve, lillakaspunased laigud, palavik (vaskuliit)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (toksiline epidermaalnekroolüüs).

#### **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- nõrkus
- verevalumite teke ja sagedased infektsioonid (aplastiline aneemia)

- nägemise halvenemine või silmavalu kõrge rõhu tõttu (ägeda suletud nurga glaukoomi võimalikud nähud)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (multiformne erüteem)
- lihasspasmid
- tõsiselt vähenenud uriinieritus (neerukahjustuse või neerupuudulikkuse võimalikud nähud), nõrkus (asteenia)
- palavik.

**Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile. Te peate võib-olla Rasitrio võtmise lõpetama.**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

## 5. Kuidas Rasitrio-t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast märget Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida Rasitrio tablette originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Rasitrio sisaldab

- Iga Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina), 10 mg amlodipiini (besülaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi. Abiained on mikrokristalne tselluloos, krospovidoon, povidoon, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba räni, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool, talk, punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).

### Kuidas Rasitrio välja näeb ja pakendi sisu

- Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helepunased ovaalsed tabletid, mille ühele poolele on pressitud „UIU” ja teisele „NVR”.

Rasitrio on müügil pakendites, mis sisaldavad 14, 28, 56 või 98 tabletti kalenderblistrites.

See on müügil ka mitmikpakendites, mis sisaldavad 98 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) kalenderblistrites.

Rasitrio on müügil pakendites, mis sisaldavad 30 või 90 tabletti blistrites.

Rasitrio on müügil pakendites, mis sisaldavad 56 x 1 tabletti perforeeritud üheannuselises blistris.

See on müügil ka mitmikpakendites, mis sisaldavad 98 x 1 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) perforeeritud üheannuselises blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi teie asukohariigis olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Rasitrio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rasitrio võtmist
3. Kuidas Rasitrio-t võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rasitrio-t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

## **1. Mis ravim on Rasitrio ja milleks seda kasutatakse**

### **Mis ravim on Rasitrio?**

Rasitrio tabletid sisaldavad kolme toimeainet, mida kutsutakse aliskireeniks, amlodipiiniks ja hüdroklorotiasiidiks. Kõik need ained aitavad kontrolli all hoida kõrget vererõhku (hüpertensiooni).

- Aliskireen kuulub uude ravimite rühma, mida nimetatakse reniini inhibiitoriteks. Need ravimid vähendavad angiotensiin II sisaldust organismis. Angiotensiin II põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Angiotensiin II hulga vähendamine võimaldab veresoontel lõõgastuda.
- Amlodipiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks ja mis aitavad kontrolli all hoida kõrget vererõhku. Amlodipiin laiendab ja lõõgastab veresooni, langetades seega vererõhku.
- Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tiasiiddiureetikumideks. Hüdroklorotiasiid suurendab uriinieritust, mis samuti langetab vererõhku.

Kõrge vererõhk suurendab südame ja arterite töökoormust. Kui see kestab pikka aega, võib see kahjustada aju-, südame- ja neeruveresooni ning selle tagajärjel võivad tekkida insult, südamepuudulikkus, südamelihase infarkt või neerupuudulikkus. Vererõhu langetamine normiväärtusteni vähendab riski nende häirete tekkeks.

### **Milleks Rasitrio-t kasutatakse?**

Rasitrio-t kasutatakse kõrgvererõhu raviks täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk on juba kontrolli all aliskireeni, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi tarvitamisega samaaegselt eraldi ravimitena. Need patsiendid võivad saada kasu kõiki kolme ainet sisaldava tableti võtmisest.



## 2. Mida on vaja teada enne Rasitrio võtmist

### Ärge võtke Rasitrio-t

- kui olete aliskireeni, amlodipiini, teiste dihidropüridiini derivaatide (tuntakse ka kaltsiumikanali blokaatorite nime all), hüdroklorotiasiidi, sulfoonamiidi derivaatide (ravimid, mida kasutatakse rindkere või kuseteede infektsioonide raviks) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et võite olla allergiline, ärge Rasitrio-t võtke ning küsige nõu oma arstilt.
  - kui teil on esinenud mõni järgnevatest angioödeemi (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse) vormidest:
    - angioödeem aliskireeni kasutamise ajal,
    - pärilik angioödeem,
    - teadmata põhjusega angioödeem.
  - kui te olete rase üle 3 kuu. (Samuti on parem vältida Rasitrio võtmist enne rasedust - vt lõik Rasedus).
  - kui teil on tõsiseid maksaprobleeme.
  - kui teil on tõsiseid probleeme neerudega.
  - kui teil ei ole võimeline urineerima (anuuria).
  - kui kaaliumi sisaldus teie veres on ravile vaatamata liiga madal.
  - kui naatriumi sisaldus teie veres on liiga madal.
  - kui kaltsiumi sisaldus teie veres on liiga kõrge.
  - kui teil on podagra (kusihaapekristallid liigestes).
  - kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:
    - kui te võtate tsüklosporiini (ravim, mida kasutatakse siirdamise järgselt organi äratõukereaktsiooni vältimiseks või teiste haiguste korral, nagu reumatoidartriit või atoopiline dermatiit),
    - itrakonasool (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks),
    - kinidiini (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).
  - kui teil on diabeet või halvenenud neerufunktsioon ja teil ravitakse kõrget vererõhku mõnega järgnevatest ravimirühmadest:
    - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatoritega” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
  - kui teil on väga madal vererõhk.
  - kui teil esineb šokk, sealhulgas kardiogeenne šokk.
  - kui teil esineb aordiklapi kitsenemine (aordistenoos).
  - kui teil esineb südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

**Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge Rasitrio-t võtke ning rääkige oma arstiga.**

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rasitrio võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te oksendate või kui teil on kõhulahtisus või kui te kasutate diureetikumi (ravimit, mis suurendab teie poolt eritatava uriini kogust).
- kui teil on varem juba esinenud angioödeem (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse). Kui see juhtub, lõpetage Rasitrio võtmine ja pöörduge oma arsti poole.
- kui teil on probleeme südamega.
- kui olete väikese soolasisaldusega dieedil.
- kui teie uriini eritumine on märkimisväärselt vähenenud 24 tunni vältel või enam ja/või kui teil on tõsised neeruprobleemid (nt kui te vajate dialüüsravi), sh juhtudel, kui teile on siiratud neer või neerude verevarustuse eest vastutavate arterite kitsenemine või blokeerumine.
- kui teil on halvenenud neerufunktsioon, kaalub teie arst hoolikalt, kas Rasitrio on teile sobiv ravim ja võib soovida teid põhjalikumalt jälgida.
- kui teil on maksaprobleemid (maksafunktsiooni kahjustus).

- kui teil on suhkurtõbi (kõrge veresuhkru tase).
- kui teie veres on kõrge kolesterooli- või triglütseriidide sisaldus.
- kui te põete haigust, mida nimetatakse erütematoosseks luupuseks (nimetatakse ka „luupus“ või „SLE“).
- kui teil esineb allergia või astma.
- kui te võtate kõrge vererõhu raviks mõnda järgnevatest ravimirühmadest:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid“ näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatorid“ näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- kui te olete 65-aastane või vanem (vt lõik „Eakad“ (vanuses 65 aastat ja vanemad)).
- kui teil esinevad nähud ja sümptomid, nagu ebatavaline janu, suukuivus, üldine nõrkus, uimasus, rahutus, lihasvalu või -krambid, nõrkus, madal vererõhk, uriinierituse vähenemine, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südametegevus, mis võivad viidata hüdroklorotiasiidi (Rasitrio-s sisalduv toimeaine) liigsele toimele.
- kui teil tekivad pärast päikese käes viibimist nahareaktsioonid, näiteks lööve.
- kui teil esineb nägemise halvenemine või silmavalu. Need võivad olla silmasisese rõhu tõusu sümptomiteks ning tekkida tundide kuni nädalate jooksul pärast Rasitrio võtmist. Ilma ravita võib see viia püsiva nägemise kaotuseni.
- kui teil on neeruarteri stenoos (veresoonte ahenemine ühes või mõlemas neerus).
- kui teil on raske kongestiivne südamepuudulikkus (südamehaigus, mille korral süda ei jõua kehasse piisavalt verd pumbata).

Te peate informeerima oma arsti, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Rasitrio kasutamine ei ole soovitatav varase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta, kui te olete rase üle 3 kuu, kuna selles staadiumis võib see tõsiselt kahjustada teie last (vt lõik Rasedus).

### **Lapsed ja noorukid**

Rasitrio-t ei soovitata kasutada lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel.

### **Eakad**

Te peaksite rääkima oma arstiga, kui te olete 65-aastane või vanem, kuna teil võivad suurema tõenäosusega esineda madalast vererõhust tingitud kõrvaltoimed (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Teie arst kaalub hoolikalt, kas Rasitrio on teile sobiv ravim. Kui te olete 75-aastane või vanem, võib arst mõõta sagedamini teie vererõhku.

Enamikel üle 65 aastastel ja vanematel patsientidel ei ole aliskireeni 300 mg annusega saadud paremat toimet vererõhu vähendamisel kui 150 mg annusega.

### **Muud ravimid ja Rasitrio**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

### **Ärge võtke Rasitrio-t ja rääkige oma arstiga, kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:**

- tsüklosporiin (ravim, mida kasutatakse siirdamise korral, et vältida siirdatud organi äratõukereaktsiooni ja muude seisundite puhul, näiteks reumatoidartriit või atoopiline dermatiit).
- itrakonasool (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks).
- kinidiin (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).
- mõni järgnevatest ravimirühmadest kõrge vererõhu raviks, kui teil on diabeet või halvenenud neerufunktsioon:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid“ näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatorid“ näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.

### **Teavitage oma arsti, kui te kasutate järgnevaid ravimeid:**

- ravimid või ained, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid ja hepariin.
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere kaaliumisisaldus, näiteks diureetikumid (vett väljaviivad tabletid), kortikosteroidid, lahtistid, karbenoksoloon, amfoteritsiin või penitsilliin G.
- vererõhku langetavad ravimid, sh metüüldopa.
- vererõhku tõstvad ravimid nagu noradrenaliin või adrenaliin.
- ravimid, mis võivad esile kutsuda „*torsades de pointes'i*“ (südame rütmihäire) tekke, näiteks antiarütmikumid (kasutatakse südame rütmihäirete raviks) ja mõned psühhoosivastased ravimid.
- ketokonasool – ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks.
- verapamiil, ravim, mida kasutatakse vererõhu alandamiseks, südamerütmi korrigeerimiseks või rinnaangiini raviks.
- klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, mis on infektsioonide raviks kasutatavad antibiootikumid.
- amiodaroon, ravim, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks.
- atorvastatiin – ravim, mida kasutatakse suure kolesteroolisisalduse vähendamiseks.
- furosemiid või torasemiid, mis kuuluvad diureetikumidena tuntud ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks, samuti teatud südameprobleemide (südamepuudulikkuse) või tursete raviks.
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere naatriumisisaldus, näiteks antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid (karbamasepiin).
- rifampitsiin – infektsioonide ärahoidmiseks või raviks kasutatav ravim.
- naistepuna (*hypericum perforatum*) – meeleolu parandamiseks kasutatav taimne ravim.
- valuvaigistid, näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid (eelkõige kasutamisel üle 65-aastastel patsientidel).
- diltiaseem – südameprobleemide raviks kasutatav ravim.
- ritonaviir – ravim, mida kasutatakse viirusinfektsioonide raviks.
- liitium (ravim, mida kasutatakse teatud tüüpi depressiooni korral).
- some lahtistid.
- podagra ravimid, näiteks allopurinool.
- digoksiin või teised digitaalse glükosiidid (ravimid, mida kasutatakse südameprobleemide raviks).
- D-vitamiin ja kaltsiumisoolad.
- mõned järgnevatest ravimirühmadest kõrge vererõhu raviks:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid“ näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
  - „angiotensiin II retseptori blokaatorid“ näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- südame rütmihäirete ravimid.
- suhkurtõve ravimid (suukaudsed ravimid [nagu metformiin] või insuliinid).
- ravimid, mille toimel võib tõusta veresuhkru tase, näiteks beetablokaatorid ja diasoksiid.
- steroidid.
- tsütotoksilised ravimid (vähiravimid) näiteks metotreksaat või tsüklofosfamiid.
- artriidiravimid.
- söögitoruhaavandite ja -põletiku raviks kasutatavad ravimid (nt karbenoksoloon).
- lihasrelaksandid (ravimid, mida kasutatakse lihaste lõõgastamiseks operatsioonide ajal).
- amantadiin (Parkinsoni tõve korral kasutatav ravim, mida kasutatakse ka viiruste poolt põhjustatud teatud haiguste raviks või ennetamiseks).
- antikolinergilised ained (ravimid, mida mitmesuguste kasutatakse erinevate häirete raviks, nagu seedetrakti spasmid, kusepõie spasm, astma, merehaigus, lihasspasmid, Parkinsoni tõbi ja abivahendina anesteesia korral).
- kolestüramiin, kolestipool või teised vaigud (ained, mida kasutatakse põhiliselt kõrge vererõhu vere lipiidide sisalduse raviks).
- alkohol, unerohud ja anesteetikumid (tuimestid, mida kasutatakse operatsioonide ja muude protseduuride ajal).
- joodi sisaldavad kontrastained (ained, mida kasutatakse pildiagnostika uuringuteks).

**Teie arst peab võib-olla muutma teie kasutatava ravimi annust ja/või võtma kasutusele teised ettevaatusabinõud, kui te võtate mõnda järgnevatest ravimitest:**

- furosemiid või torasemiid, mis kuuluvad diureetikumidena tuntud ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks, samuti teatud südameprobleemide (südamepuudulikkuse) või tursete raviks.
- mõned infektsioonide raviks kasutatavad ravimid, nagu ketokonasool, amfoteritsiin või penitsilliin G.

**Rasitrio koos toidu ja joogiga**

Seda ravimit tuleb võtta koos kerge einega üks kord päevas, eelistatult iga päev samal kellaajal. Seda ravimit ei tohi võtta koos greipfruudi mahlagaga.

Et Rasitrio sisaldab hüdroklorotiasiidi, võib teil ravi ajal alkoholi tarvitamisel tekkida püstitõusmisel pearinglus, eriti istuvast asendist tõusmisel.

**Rasedus**

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase (vt lõik „Ärge võtke Rasitrio-t“). Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, lõpetage otsekohe selle võtmine ja rääkige oma arstiga. Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Tavaliselt soovitab arst teil lõpetada Rasitrio kasutamine enne rasestumist ja soovitab teil kasutada Rasitrio asemel mõnda muud ravimit. Rasitrio-t ei soovitata kasutada varase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta juhul, kui te olete üle 3 kuu rase, sest pärast kolmandat raseduskuud kasutatuna võib ravim põhjustada tõsist lootekahjustust.

**Imetamine**

Öelge oma arstile, kui te toidate last rinnaga või kui te alustate rinnaga toitmist. Rinnaga toitvatele emadele ei ole Rasitrio soovitatav, kui te soovite rinnaga toita, võib teie arst määrata teile teise ravi, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim võib põhjustada pearinglust. Ärge juhtige sõidukit või kasutage masinaid või mehhanisme, kui teil esinevad sellised sümptomid.

**3. Kuidas Rasitrio-t võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud ja ärge ületage soovitatud annust. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasitrio annus on üks tablett ööpäevas.

**Manustamisviis**

Neelake tablett alla tervelt koos vähese veega. Seda ravimit tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, eelistatult iga päev samal kellaajal. Seda ravimit ei tohi võtta koos greipfruudimahlagaga.

**Kui te võtate Rasitrio-t rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Rasitrio tablette, rääkige otsekohe arstiga. Te võite vajada arstiabi.

**Kui te unustate Rasitrio-t võtta**

Kui te unustate ravimiannuse võtmata, võtke see niipea, kui meelde tuleb. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, siis võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. **Ärge** võtke kahekordset annust (korraga kahte tabletti), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

**Ärge lõpetage selle ravimi võtmist**, isegi kui te ennast hästi tunnete (kui just teie arst teisiti ei juhenda).

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud võivad ennast küllalt hästi tunda. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

**Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.**

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rasitrio kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed on toodud allpool.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- pearinglus
- madal vererõhk
- käte, pahklupiirkondade või jalalabade tursed (perifeersed tursed).

**Kui teil tekib ravi alguses mõni järgnevatest kõrvaltoimetest, teavitage kohe oma raviarsti.**

Ravi alustamisel Rasitrio-ga võib tekkida minestamine ja/või uimasus, mis on seotud madala vererõhuga. Selliste juhtumite korral pöörduge kohe arsti poole. 65-aastastel või vanematel patsientidel võivad suurema tõenäosusega esineda madalast vererõhust tingitud kõrvaltoimed. Kliinilistes uuringutes esines madalat vererõhku Rasitrio-t saavatel patsientidel sagedamini kui ainult aliskireen/amlodipiin, aliskireen/hüdroklorotiasiid või amlodipiin/hüdroklorotiasiid kaksikkombinatsiooni saavatel patsientidel (vt lõik 2).

Järgnevaid, võimalikult tõsiseid kõrvaltoimeid on täheldatud ravimite kasutamisel, mis sisaldasid ainult aliskireeni, amlodipiini või hüdroklorotiasiidi.

#### Aliskireen

**Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised (sagedus teadmata):**

Mõnedel patsientidel on esinenud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st). **Kui tekib mõni järgnevatest, rääkige kohe oma arstiga:**

- Rasked allergilised reaktsioonid koos selliste sümptomitega nagu lööve, sügelus, näo-, huulte või keeleturse, hingamisraskus, pearinglus.
- Iiveldus, söögiisu kadumine, uriini värvumine tumedaks või naha ja silmade muutumine kollakaks (viitavad maksahäiretele).

#### *Võimalikud kõrvaltoimed*

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kõhulahtisus
- liigesevalu (artralgia)
- kõrge kaaliumisisaldus veres
- pearinglus.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- nahalööve (see võib olla ka allergiliste reaktsioonide või angiödeemi sümptom – vt allpool loetletud harva esinevaid kõrvaltoimeid)
- neeruhäired, sealhulgas äge neerupuudulikkus (tõsiselt vähenenud uriinieritus)
- tursed käed, pahklud või jalad (perifeerne ödem)
- tõsised nahareaktsioonid (toksiline epidermaalne nekrolüüs ja/või suulimaskesta reaktsioonid – punane nahk, villid huultel või suus, naha koorumine, palavik)
- madal vererõhk
- südamepekslemine

- köha
- sügelus, sügelev lööve (nõgestõbi)
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

**Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- tõsised allergilised reaktsioonid (anafülaktiline reaktsioon)
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)
- angioödeem (sümptomid, mis hõlmavad hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus)
- kreatiniini sisalduse tõus veres
- nahapunetus (erüteem).

Amlodipiin

Ainult amlodipiini kasutataval patsientidel on kirjeldatud ka järgnevaid kõrvaltoimeid:

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- unisus
- pearinglus
- peavalu (eriti ravi alguses)
- kuumahood
- kõhuvalu
- iiveldus
- pahkluu turse
- tursed
- väsimus
- palpitatsioonid (südamepekslemine).

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- unetus
- meeleolu muutused (sh ärevus)
- depressioon
- värisemine
- maitsetundlikkuse häired
- äkiline, ajutine teadvuse kaotus
- vähenenud nahatundlikkus
- surisemistunne või tuimus
- nägemishäired (sh diploopia)
- helin kõrvus
- madal vererõhk
- hingeldamine
- nina tilkumine
- oksendamine
- ebamugavustunne kõhus pärast söömist
- muutused soole tühjendamises (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)
- suukuivus
- juustekaotus
- lillakad laigud nahal
- naha värvuse muutus
- liighigistamine
- sügelemine; lööve
- generaliseerunud lööve
- liigesvalu
- lihasvalu
- lihaskrambid
- seljavalu
- urineerimishäired
- õine urineerimine

- sage urineerimine
- impotentsus
- rinnanäärmete suurenemine meestel
- rinnakuvalu
- nõrkus
- valu
- ebamugavustunne
- kehakaalu suurenemine
- kehakaalu vähenemine.

**Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- segasusseisund.

**Väga harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- väike valgete vereliblede ja vereliistakute arv
- allergilised reaktsioonid sümptomitega, nagu lööve, kihelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, pearinglus
- kõrge veresuhkru tase
- lihaskanguse suurenemine ja võimetus lihaseid sirutada
- tuimuse tunne või surin koos kõrvetuse tundega sõrmedes ja varvastes
- südameinfarkt
- ebaregulaarne südame löögisagedus
- veresoonte põletik
- köha
- tugev ülakõhuvalu
- mao limaskesta põletik
- veritsevad, hellad või suurenenud igemed
- maksapõletik
- maksahäired, mis võivad tekkida koos naha ja silmade kollakaks tõmbumise või uriini tumedaks värvumisega
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testis
- angioödeem (hingamis- või neelamisraskused või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse)
- nahareaktsioonid koos naha punetuse ja koorumisega, villide tekkimine huultele, silmade piirkonda või suuõnde; naha kuivus, lööve, nahasügelus
- nahalööve ketendamise või koorumisega; lööve; punane nahk, villid huultel, silmadel või suus, naha koorumine, palavik
- turse peamiselt näo ja kurgu piirkonnas
- naha suurenenud tundlikkus päikese suhtes.

### Hüdroklorotiasiid

Ainult hüdroklorotiasiidi kasutataval patsientidel on kirjeldatud ka järgnevaid kõrvaltoimeid, kuigi nende esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata:

#### **Väga sage** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- madal kaaliumisisaldus veres
- vere lipiidide sisalduse suurenemine.

#### **Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kõrge kusihappesisaldus veres
- madal magneesiumisisaldus veres
- madal naatriumisisaldus veres
- pearinglus, minestus püstitõusmisel
- vähenenud söögiisu
- iiveldus ja oksendamine
- sügelev lööve ja muud tüüpi lööbed
- võimetus saavutada või säilitada erektsiooni.

#### **Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- madal vereliistakute arv (mõnikord koos veritsuse või nahaaluste verevalumite tekkega)
- kõrge kaltsiumitase veres
- kõrge veresuhkru tase
- diabeedi korral esineva ainevahetusseisundi halvenemine
- kurb meeleolu (depressioon)
- unehäired
- pearinglus
- peavalu
- surin või tuimus
- nägemishäired
- ebakorrapärane südame tegevus
- ebamugavustunne kõhus
- kõhukinnisus
- kõhulahtisus
- maksatalitluse häired, millega võib kaasneda naha ja silmavalgete kollasus
- naha suurenenud valgustundlikkus
- suhkruisaldus uriinis.

#### **Väga harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- palavik, kurguvalu või suuhaavandid, sagedamini esinevad infektsioonid (valgevereliblede puudumine või madal arv)
- kahvatu nahk, väsimus, hingamisraskus, tumedat värvi uriin (hemolüütiline aneemia)
- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, pearinglus (ülitundlikkusreaktsioonid)
- segasus, väsimus, lihastõmbused ja –spasmid, kiire hingamine (hüpokloreemiline alkaloos)
- raskendatud hingamine koos palavikuga, kõha, vilisev hingamine, hingeldus (respiratoorne distress, sealhulgas pneumoniit ja kopsuturse)
- tugev ülakõhuvalu (kõhunäärme põletik)
- näo turse, liigesvalu, lihaskahjustus, palavik (erütematoosne luupus)
- veresoonte põletik koos sümptomitega nagu lööve, lillakaspunased laigud, palavik (vaskuliit)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (toksiline epidermaalnekroolüüs).

#### **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- nõrkus
- verevalumite teke ja sagedased infektsioonid (aplastiline aneemia)



- nägemise halvenemine või silmavalu kõrge rõhu tõttu (ägeda suletud nurga glaukoomi võimalikud nähud)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (multiformne erüteem)
- lihasspasmid
- tõsiselt vähenenud uriinieritus (neerukahjustuse või neerupuudulikkuse võimalikud nähud), nõrkus (asteenia)
- palavik.

**Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile. Te peate võib-olla Rasitrio võtmise lõpetama.**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

## 5. Kuidas Rasitrio-t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast märget Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida Rasitrio tablette originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Rasitrio sisaldab

- Iga Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina), 10 mg amlodipiini (besülaadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi. Abiained on mikrokristalne tselluloos, krospovidoon, povidoon, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba räni, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool, talk, must raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172) ja kollane raudoksiid (E172).

### Kuidas Rasitrio välja näeb ja pakendi sisu

- Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunid ovaalsed tabletid, mille ühele poolele on pressitud „VIV” ja teisele „NVR”.

Rasitrio on müügil pakendites, mis sisaldavad 14, 28, 56 või 98 tabletti kalenderblistrites.

See on müügil ka mitmikpakendites, mis sisaldavad 98 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) kalenderblistrites.

Rasitrio on müügil pakendites, mis sisaldavad 30 või 90 tabletti blistrites.

Rasitrio on müügil pakendites, mis sisaldavad 56 x 1 tabletti perforeeritud üheannuselises blistris.

See on müügil ka mitmikpakendites, mis sisaldavad 98 x 1 tabletti (2 pakendit, mis sisaldavad 49 tabletti) perforeeritud üheannuselises blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi teie asukohariigis olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>