

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina), 5 mg amlodipiinia (besilaattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaalean violetti, soikea, kupera, viistoreunainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”YIY” ja toiselle puolelle ”NVR”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rasitrio on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon korvaamaan sellaisten aikuispotilaiden aiempi hoito, joiden verenpaine on saatu riittävästi hallintaan käyttämällä yhtä aikaa vastaavia määriä aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia sisältäviä lääkkeitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on yksi Rasitrio-tabletti kerran vuorokaudessa.

Potilaat, jotka käyttävät samaan vuorokaudenaikaan erillisinä tabletteina otettavaa aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia, voivat siirtyä käyttämään vastaavat lääkeainemäärät kiinteänä kombinaationa sisältäviä Rasitrio-tabletteja.

Kiinteää yhdistelmävalmistetta on käytettävä vasta sen jälkeen, kun vakaa teho on saavutettu titraamalla sopivat annokset eri lääkeaineita yksinään sisältävien, samanaikaisesti annettavien valmisteiden avulla. Annos määritetään yksilöllisesti, ja sitä muutetaan potilaan kliinisen vasteen mukaan.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät, yli 65-vuotiaat potilaat

65 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden osalta on olemassa näyttöä lisääntyneestä hypotensioon liittyvien haittavaikutusten riskistä Rasitrio-hoidon yhteydessä. Erityistä varovaisuutta on siksi noudatettava annettaessa Rasitrio-hoitoa 65 vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille.

Suosittelun aliskireenin aloitusannos tälle potilasryhmälle on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäalenemää suurennettaessa annosta 300 mg:aan.

Iäkkäät, yli 75-vuotiaat potilaat

Kokemusta Rasitriion käytöstä 75 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa on hyvin rajallisesti (ks. kohta 5.2). Rasitriion käyttöä 75 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden

hoidossa on rajoitettava potilaisiin, joiden verenpaine on saatu hallintaan samanaikaisesti annettavien, aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia yksinään sisältävien valmisteiden avulla ilman hoidon aiheuttamia, turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita (koskee etenkin hypotensiota). Hoidossa suositellaan noudattamaan äärimmäistä huolellisuutta ja tavallista tiheämpää verenpaineen seuranta (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (arvioitu glomerulusten suodatus nopeus (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² ja 59-30 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on anuria ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Rasitriion samanaikainen käyttö yhdessä angiotensiini II -reseptorin salpaajien (ATR-salpaajien) tai angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) kanssa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Rasitrio on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tai potilaita, joilla on etenevä maksasairaus. Amlodipiinin annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Rasitriion turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta. Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kera. Rasitrio-tabletit tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Greippimehua ei saa nauttia samanaikaisesti Rasitrio-tablettien kanssa (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, muille dihydropyridiinijohdoksille tai sulfonamidijohdoksille
- Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioödeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6)
- Anuria
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²)
- Hyponatremia, hyperkalsemia, oireinen hyperurikemia ja vaikeahoitoinen hypokalemia.
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin (P-gp) estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5)
- Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).
- Vaikea hypotensio
- Sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki)
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea aorttastenoosi)
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Jos ilmenee vaikeaa ja pitkään jatkuvaa ripulia, on Rasitrio-hoito lopetettava (ks. kohta 4.8).

Kuten kaikkia verenpainelääkkeitä käytettäessä, verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen kardiovaskulaarinen sairaus.

Oireista hypotensiota ilmeni useammin niillä komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla, joita hoidettiin Rasitriolla kuin niillä, joita hoidettiin kahden lääkkeen yhdistelmällä (aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hydroklooritiatsidi tai amlodipiini/hydroklooritiatsidi).

Hydroklooritiatsidin aiheuttamia yliherkkyysoireita saattaa esiintyä, mutta ne ovat kuitenkin yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergiaa tai astmaa.

Systeeminen lupus erythematosus

Tiatsidiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto

Alttiilla yksilöillä on raportoitu esiintyvän hypotensiota, pyörtymistä, aivahalvauksia, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaisten toiminnassa (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta), erityisesti silloin kun RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä on käytetty yhtäaikaan (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä samanaikaisesti aliskireenia ja angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjää (ACE:n estäjä) tai angiotensiini II-reseptorin salpaajaa (ATR-salpaaja) ei siksi suositella. Verenpainetta, munuaisten toimintaa ja elektrolyyttipitoisuuksia pitää tarkkailla tiiviisti, jos yhteiskäytön ajatellaan olevan täysin välttämätöntä.

Aliskireenin yhteiskäyttö ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3).

65 vuotiaat ja sitä vanhemmat geriatriset potilaat

Erityistä huolellisuutta on noudatettava annettaessa Rasitrio-lääkitystä 65 vuotta täyttäneille ja sitä vanhemmille geriatrisille potilaille. Oireista hypotensiota ilmeni useammin niillä komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla, joita hoidettiin Rasitriolla kuin niillä, joita hoidettiin kahden lääkkeen yhdistelmällä (aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hydroklooritiatsidi tai amlodipiini/hydroklooritiatsidi). 65 vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat ovat tavallista alttiimpia saamaan hypotensioon liittyviä haittavaikutuksia Rasitrio-hoidon yhteydessä (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

75 vuotiaat ja sitä vanhemmat geriatriset potilaat

Tietoja Rasitriion käytön tehosta ja turvallisuudesta 75 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa on vain hyvin rajallisesti. Hoidossa suositellaan noudattamaan äärimmäistä huolellisuutta ja tavallista tiheämpää verenpaineen seurantaa (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta

Kalsiumkanavan salpaajia (amlodipiini mukaan lukien) tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska ne voivat suurentaa kardiovaskulaaritapahtumien tai –kuolleisuuden riskiä.

Tietoja kardiovaskulaarikuolleisuudesta ja -sairastuvuudesta Rasitriolla hoidetuilla sydämen vajaatoimintapotilailla ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Aliskireenia tulee käyttää varoen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka käyttävät furosemidia tai torasemidia (ks. kohta 4.5).

Oireisen hypotension riski

Symptomaattista hypotensiota voi ilmetä Rasi trio-hoidon aloittamisen jälkeen seuraavissa tapauksissa:

- Potilailla, joilla on ilmeinen neste-vaje tai potilailla, joilla on natriumvaje (esim. potilaat, jotka käyttävät diureetteja suurella annoksella) tai
- Aliskireenin samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien aineiden kanssa. Neste- tai natriumvaje on hoidettava ennen Rasi trio-hoidon antamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Rasi trio-hoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hypokalemia ja mahdollisesti samanaikaisesti ilmenevä hypomagnesemia on korjattu. Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hypokalemiaa tai pahentaa olemassa olevaa hypokalemiaa. Tiatsididiureetteja tulee annostella varoen potilaille, joilla on lisääntynyt kaliumin menetys, esimerkiksi suolan menetystä aiheuttavissa nefropatioissa ja prerenalisessa (kardiogeenisessä) munuaisten vajaatoiminnassa. Jos hydroklooritiatsidihoidon aikana kehittyä hypokalemia, Rasi trio-hoito on keskeytettävä kunnes kaliumtaso korjautuu ja on vakaa.

Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi kehittyä hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurempi, jos potilaalla on maksakirroosi, diureesi on kiihtynyt, potilas ei saa suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai hän saa samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Toisaalta markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentua yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin yhteiskäyttö ACE:n estäjien tai ATR-salpaajien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.5 ja 4.8).

Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hyponatremiaa ja hypokloremista alkaloosia tai pahentaa olemassa olevaa hyponatremiaa. Hyponatremiaa, johon liittyy neurologisia oireita (pahoinvointia, lisääntyvää sekavuutta, apatiaa), on havaittu. Hydroklooritiatsidihoidon aloittaminen tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hyponatremia on korjattu. Jos Rasi trio-hoidon aikana ilmenee vakavaa tai nopeasti kehittyvää hyponatremiaa, on hoito keskeytettävä kunnes normaali natriumtasapaino on saavutettu.

Kaikkia tiatsididiureetteja saavia potilaita tulisi seurata säännöllisesti elektrolyttihäiriöiden varalta, erityisesti kaliumin, natriumin ja magnesiumin, osalta.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Rasi trio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Rasi trio-hoito tulee keskeyttää jos hoidon aikana potilaalle kehittyä hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoidon tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Ei ole osoitusta siitä, että Rasi trio vähentäisi tai ennaltaehkäisisi diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivaje on yleensä lievä, eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissiirtopotilaat

Tiatsididiureetit saattavat aiheuttaa atotemiaa kroonista munuaissairautta poteville. Kun Rasitriolääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien seurantaan mukaan lukien kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuudet. Tietoja ei ole saatavilla vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien [seerumin kreatiniini $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ tai $1,70 \text{ mg/dl}$ naisilla ja $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ tai $2,00 \text{ mg/dl}$ miehillä ja/tai arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$], joskus aiemmin dialyysihoitoa saaneiden, nefroottista oireyhtymää tai renovaskulaarista hypertensiota sairastavien hypertensiopotilaiden hoidosta Rasitrio on kontraindisoitu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastavien hypertensiopotilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Annosmuutokset eivät ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Rasitriota, kuten muitakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden tai diabetes mellituksen yhteydessä. Aliskireenin käyttö yhdessä ACE:n estäjien tai ATR-salpaajien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa näitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Kokemusta Rasitriion käytöstä äskettäin munuaissiirron läpikäyneiden potilaiden hoidossa ei ole. Varovaisuuteen on siksi syytä näiden potilaiden osalta.

Maksan vajaatoiminta

Rasitrio on kontraindisoitu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla hypertensiopotilailla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Varovaisuutta on noudatettava, kun Rasitriota annetaan lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille tai potilaille, joilla on etenevä maksasairaus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) lisääntyy potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annosmuutoksia ei ole määritetty.

Aorttaläpän tai mitraaliläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilattoreita käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen käytettäessä amlodipiinia sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesteroli- ja triglyseridi- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa Rasitrio-hoidon yhteydessä. Rasitriion käyttö yhdessä ATR-salpaajien ja ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes mellitus (ks. kohta 4.3).

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin vuoksi Rasitrio on vasta-aiheinen oireisen hyperurikemian yhteydessä (ks. kohta 4.3). Hydroklooritiatsidi saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta virtsahappopuhdistuman vähentymisen vuoksi ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa sekä laukaista kihdin sille alttiilla potilailla.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Rasitrio-hoito tulee keskeyttää jos hoidon

aikana potilaalle kehittyä hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Munuaisvaltimon ahtauma

Rasitrio-hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

Anafylaktiset reaktiot ja angioödeema

Anafylaktisia reaktioita on havaittu aliskireenin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (ks. kohta 4.8). Angioödeemaa tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla saaneilla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) (ks. kohta 4.8).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeemaa ja angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia annosteltiin yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa (ks. kohta 4.8).

Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita yliherkkyyksireaktioille.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrättäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos anafylaktisia reaktioita tai angioödeemaa ilmenee, Rasitrio-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seuranta tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista allergisiin reaktioihin mahdollisesti viittaavista merkeistä lääkärille, etenkin, jos heillä ilmenee hengitys- tai nielemisongelmia, tai kasvojen, raajojen, silmien, huulten tai kielen turvotusta. Jos kielen, äänielimen ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyytapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Rasitrio-hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisenä, on suositeltavaa suojata auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan.

Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiedot Rasi-trion yhteisvaikutuksista

Hypertensiopotilailla suoritetussa populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei nähty viitteitä kliinisesti merkitsevistä muutoksista aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin vakaan tilan altistuksissa (AUC) ja C_{max} -arvoissa verrattuna vastaaviin, kahdella lääkeaineella toteutettuihin hoitoihin.

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet: Aliskireenin kaliumia säästävä vaikutus vähentää hydroklooritiatsidin kaliumvajausta aiheuttavaa vaikutusta. On kuitenkin todennäköistä, että hydroklooritiatsidin vaikutus seerumin kaliumarvoihin voimistuu, jos potilas käyttää myös muita lääkevalmisteita, joiden käytön yhteydessä voi esiintyä kaliumvajausta ja hypokaleemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, kortikosteroidit, laksatiivit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH), amfoterisiini, karbenoksoloni, G-penisilliini, salisyylihappojohdokset). Toisaalta, samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Lääkevalmisteet, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa: Seerumin kaliumarvojen säännöllinen seuranta on suositeltavaa, jos Rasi-trio-hoitoa käytetään sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasin estäjät (COX-2-estäjät), asetyylisalisyylihappo ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet: NSAID-lääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. NSAID-lääkkeet voivat myös heikentää hydroklooritiatsidin diureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja hydroklooritiatsidin sekä NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi Rasi-trio-valmisteen yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Tiedot aliskireenin interaktioista

Vasta-aiheiset yhdistelmät (ks. kohta 4.3)

- *Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto*

Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Voimakkaat P-glykoproteiinin (P-gp) estäjät*

Kerta-annoksella tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurensi aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-

kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.2)

- *Greippimehu*

Greippimehun ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja C_{max} :in pienemiseen. Yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Tämä pienentyminen johtuu todennäköisesti siitä, että greippimehu estää ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Rasitrion kanssa.

Samanaikaisessa käytössä noudatettava varovaisuutta

- *P-gp -yhteisvaikutukset*

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä. Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoija, pienensi yhdessä kliinisessä tutkimuksessa aliskireenin biologista hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoijat (mäkikuisma) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenilla, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudosis/plasma -pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudosis- kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp -kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

- *Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät:*

Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeutiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapon eritystä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireeniä ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

- *Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet*

Samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, suositellaan sen käytön suhteen noudatettavan varovaisuutta. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Furosemidi ja torasemidi*

Yhtäaikaisesti suun kautta otettuna aliskireeni ja furosemidi eivät vaikuttaneet aliskireenin farmakokinetiikkaan, mutta altistuminen furosemidille väheni 20-30 % (aliskireenin vaikutusta i.m. tai i.v. annosteltuun furosemidiin ei ole tutkittu). Toistuva-annoksen furosemidin (60 mg/vrk) ja aliskireenin (300 mg/vrk) yhtäaikaisen käytön seurauksena natriumin erittyminen virtsaan väheni 31 % ja virtsan tilavuus pieneni 24 % neljän ensimmäisen tunnin aikana pelkkään furosemidin käyttöön verrattuna. Furosemidilla ja aliskireenilla (300 mg) yhtäaikaisesti hoidettujen potilaiden keskipaino (84,6 kg) oli suurempi kuin ainoastaan furosemidia saaneiden potilaiden paino (83,4 kg). Aliskireenin 150 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä furosemidin farmakokinetiikassa ja tehossa havaittiin vähäisempiä muutoksia.

Saatavilla oleva kliininen tieto ei osoittanut torasemidia käytettävän suuremmalla annoksella yhteiskäytössä aliskireenin kanssa. Torasemidin tiedetään erittyvän munuaisten kautta orgaanisia anioneja kuljettavien proteiinien (OAT) välityksellä. Aliskireeni erittyy hyvin vähän munuaisten kautta ja vain 0,6 % aliskireeniannoksesta päätyy virtsaan oraalisen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.2). Aliskireenin on kuitenkin todettu olevan orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin 1A2 (OATP1A2) substraatti (katso yhteisvaikutus orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjien kanssa), joten on mahdollista, että aliskireeni vähentää torasemidin plasmapitoisuutta estämällä sen imeytymistä.

Aliskireenia ja suun kautta otettavaa furosemidia tai torasemidia käyttävillä potilailla furosemidi-, torasemidi- tai aliskireenihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä suositellaan seuraamaan furosemidi- ja torasemidihoidon vaikutuksia, jotta voidaan välttää solunulkoisen nestetilavuuden muutokset ja mahdollinen liiallinen tilavuuskuormitus (ks. kohta 4.4).

- *Varfariini*

Aliskireenin vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

- *Ruoka-aineinteraktiot*

Aterioiden (sekä runsas- että vähärasvaisten) on osoitettu vähentävän aliskireenin imeytymistä olennaisesti (ks. kohta 4.2).

Yhdistelmät, joihin ei liity yhteisvaikutuksia

- Kliinisissä farmakokineettisissä aliskireenitutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi, selekoksibi, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti ja hydroklooritiatsidi. Yhteisvaikutuksia ei havaittu.
- Aliskireenin samanaikainen anto metformiinin (\downarrow 28 %), amlodipiinin (\uparrow 29 %) tai simetidiinin (\uparrow 19 %) kanssa johti aliskireenin plasman huippupitoisuuden (C_{max}) tai AUC-arvon muuttumiseen 20–30 %. Atorvastatiinin kanssa annettuna aliskireenin plasman vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suureni 50 %. Aliskireenin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin, metformiinin eikä amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Näin ollen aliskireenia sisältävien tai näiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa.
- Aliskireeni voi hieman laskea digoksiinin ja verapamiilin hyötyosuutta.
- *CYP450 -yhteisvaikutukset*
Aliskireeni ei estä CYP450-isoentsyymejä (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireeni ei indusoi CYP3A4-entsyymiä. Siksi aliskireenin ei odoteta vaikuttavan niiden lääkeaineiden systeemiseen altistukseen, joita nämä entsyymit estävät tai indusoivat tai jotka metaboloituvat niiden kautta. Aliskireeni metaboloituu hyvin vähäisessä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta. Siksi CYP450-isoentsyymien estosta tai induktiosta johtuvia yhteisvaikutuksia ei odoteta. CYP3A4:n estäjät vaikuttavat kuitenkin usein myös P-gp:hen. Sen takia lisääntynyttä aliskireenialtistusta voidaan odottaa yhteiskäytössä CYP3A4:n estäjien, jotka estävät myös P-gp:tä, kanssa (ks. muut P-gp:hen liittyvät viittaukset kohdassa 4.5).
- *P-gp:n substraattit tai heikot estäjät*
Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simetidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suureni 50 %. Koe-eläimillä P-gp:n on osoitettu olevan pääasiallinen aliskireenin hyötyosuutta määräävä tekijä. P-gp:n indusoijat (makikuisma, rifampisiini) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta.

- *Orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät:*

Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneita kuljettavien polypeptidien substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. kohta Greippimehu).

Tiedot amlodipiinin interaktioista

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus amlodipiiniin

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

- *CYP3A4 -estäjät*

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

- *CYP3A4-indusioijat*

CYP3A4:n induktoreiden vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoa. CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikainen käyttö saattaa pienentää amlodipiinin pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä amlodipiinia yhdessä CYP3A4:n induktoreiden kanssa.

- *Greippimehu*

Amlodipiinin antoa greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

- *Dantroleeni (infuusio)*

Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiotähtiä ja kardiiovärinäitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.

Amlodipiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

- Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus lisää muiden antihypertensiivisten lääkevalmisteiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

- Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77%:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.

Ei yhteisvaikutuksia

- Kliinisissä tutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin tai siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

Lisätietoa hydroklooritiatsidin yhteisvaikutuksista

Seuraavilla lääkevalmisteilla voi olla yhteisvaikutuksia tiatsididiureettien kanssa, jos niitä käytetään samanaikaisesti:

Ei suositeltavaa

- *Litium*

Tiatsidit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, joten hydroklooritiatsidin käyttö saattaa suurentaa litiumtoksisuuden riskiä. Litiumin ja hydroklooritiatsidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumarvojen huolellinen seuranta samanaikaisen käytön aikana on suositeltavaa.

Yhteiskäytössä noudatettava varovaisuutta

- *Alkoholi, barbituraatit tai narkoottiset aineet*

Tiatsididiureettien yhteiskäyttö muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (esim. aineet, jotka vähentävät keskushermoston sympaattista aktiivisuutta tai jotka aiheuttavat suoraa vasodilataatiota) voi vahvistaa ortostaattista hypotensiota.

- *Amantadiini*

Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

- *Diabeteslääkkeet (esim. insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)*

Tiatsidit voivat muuttaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4). Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin.

- *Antikolinergiset aineet ja muut suoliston motiliteettiin vaikuttavat lääkevalmisteet*

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Käänteisesti oletetaan, että prokineettiset aineet, kuten sisapriili, voivat pienentää tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.

- *Kihtilääkkeet*

Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa. Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.

- *Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa*

Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, erityisesti ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja joidenkin antipsykoottien kanssa.

- *Seerumin natriumpitoisuuteen vaikuttavat lääkeaineet*

Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä sellaisten lääkeaineiden kuten antidepressanttien, antipsykoottien, anti epileptisten aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

- *Beetasalpaajat ja diatsoksidi*

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

- *Ioninvaihtajaresiinit*

Kolestyramiini tai kolestipoli vähentää tiatsididiureettien, mukaanlukien hydroklooritiatsidin, imeytymistä. Tämän johdosta tiatsididiureettien teho saattaa jäädä alle terapeutin vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annostelun porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoisi interaktion.

- *D-vitamiini ja kalsiumsuolat*

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalsemiaan potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemiaa (esim. lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, maligniteetin tai D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

- *Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit*

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat luustolihasrelaksanttien, kuten kurarejohdosten vaikutusta.

- *Sytotoksiset aineet*

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosfamidin, metotreksaatin) erittymistä munuaisteitse ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

- *Digoksiini tai muut digitaalisglykosidit*

Tiatsidien aiheuttama hypokalemia tai hypomagnesemia edistää digitaalisen aiheuttamien sydämen rytmihäiriöiden kehittymistä (ks. kohta 4.4).

- *Metyylidopa*

Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiaa potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti hydroklooritiatsidia ja metyyliidopaa.

- *Jodipitoiset varjoaineet*

Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.

- *Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini)*

Hydroklooritiatsidi voi pienentää vastetta vasoaktiivisille amiineille kuten noradrenaliinille. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma eikä se estä niiden käyttöä.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy miehille ja naisille

Rasitrio-valmistetta määräävien terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava hedelmällisessä iässä oleville naisille mahdollisista raskaudenaikaisista riskeistä. Siirtyminen sopivaan vaihtoehtoiseen verenpainelääkitykseen tulee tehdä ennen suunniteltua raskautta, sillä raskautta suunnittelevien naisten ei pidä käyttää Rasitrio-lääkettä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireeni-käytöstä raskaana oleville naisille. Aliskireeni ei ollut teratogeeninen rotilla eikä kaniinilla (ks. kohta 5.3). Muihin suoraan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttaviin lääkeaineisiin voi liittyä vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. Kuten muitakaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään suoraan vaikuttavia lääkkeitä, myöskään aliskireeniä ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, ja lääke on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Amlodipiinin turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu ihmisellä. Lisääntymistutkimukset rotilla eivät antaneet viitteitä toksisuudesta lukuun ottamatta viivästyneitä ja pidentyneitä synnytyksiä 50 kertaa ihmiselle suositeltua maksimiannosta suuremmilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Raskauden aikainen käyttö on suositeltavaa ainoastaan kun ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja kun sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Rasitrio-valmistetta ei pidä käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Rasitrio on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Jos raskaus todetaan meneillään olevan hoidon aikana, Rasitriion käyttö tulee lopettaa mahdollisimman pian.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö aliskireeni ja/tai amlodipiini ihmisen rintamaitoon. Aliskireeni erittyi imettävien rottien maitoon.

Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa.

Rasitrio-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Rasitrio-hoitoa käytetään imetyksaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä.

Hedelmällisyys

Rasitriion käyttöön liittyvät kliiniset tiedot hedelmällisyydestä puuttuvat.

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Rottien hedelmällisyydessä ei todettu muutoksia aliskireeniannosin aina 250 mg/kg/vrk saakka ja hydroklooritiatsidiannosin aina 4 mg/kg/vrk saakka (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin pidettävä mielessä, että Rasitrio- valmisteen käytön aikana voi toisinaan esiintyä huimausta tai väsymystä.

Amlodipiinillä voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos amlodipiinia käyttävät potilaat kärsivät huimauksesta, uneliaisuudesta, päänsärystä, väsymyksestä tai pahoinvoinnista, reaktiokyky voi olla heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmähoito

Alla esitetty Rasitriion turvallisuusprofiili perustuu Rasitriolla suoritettuihin kliinisiin tutkimuksiin sekä yksittäisten komponenttien, aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin, tunnettuihin turvallisuusprofileihin. Turvallisuustiedot Rasitriion käytöstä 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla ovat rajalliset.

Rasitrio-hoidon yhteydessä havaitut yleisimmät haittavaikutukset ovat hypotensio ja huimaus. Rasitrio-yhdistelmävalmisteen yksittäisillä lääkeaineilla (aliskireenilla, amlodipiinilla ja

hydroklooritiatsidilla) raportoituja, ja omissa taulukoissaan lueteltuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Rasitrion käytön yhteydessä.

Taulukko haittavaikutuksista:

Aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti, ja ne esitetään siten, että yleisin haittavaikutus mainitaan ensin: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Rasitrion-valmistetta koskevat tiedot

Hermosto	
Yleinen	Huimaus
Verisuonisto	
Yleinen	Hypotensio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Perifeerinen ödeema

Perifeerinen ödeema on tunnettu, annoksesta riippuvainen amlodipiinin haittavaikutus, ja sitä on raportoitu myös aliskireenin käytön yhteydessä markkinoille tulon jälkeen. Lyhytaikaisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin kahta vaikuttavaa ainetta sisältäviä yhdistelmäkontrollivalmisteita, perifeerisen ödeeman ilmaantuvuus Rasitrion käytön yhteydessä oli 7,1 %, kun vastaava luku aliskireeni/amlodipiini -yhdistelmällä oli 8,0 %, amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmällä 4,1 % ja aliskireeni/hydroklooritiatsidi -yhdistelmällä 2,0 %

Minkä tahansa hypotensioon mahdollisesti liittyvän haittavaikutuksen ilmaantuvuus lyhytaikaisessa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa oli Rasitrion osalta 4,9 % ja yhdistelmävalmisteiden osalta $\leq 3,7$ %. Ilmaantuvuus ≥ 65 -vuotiailla potilailla oli 10,2 % Rasitrionilla ja $\leq 5,4$ % yhdistelmävalmisteilla.

Yksittäisiä lääkeaineita koskevat lisätiedot

Jollakin yhdistelmävalmisteen sisältämästä kolmesta yksittäisestä lääkeaineesta aikaisemmin raportoituja muita haittavaikutuksia voi ilmetä Rasitrion käytön yhteydessä, vaikkei niitä olisikaan kliinisissä tutkimuksissa todettu.

Aliskireeni

Vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat anafylaktiset reaktiot ja angioödeema, joita on raportoitu lääkkeen markkinoille tulon jälkeen frekvenssillä ”harvinainen” (esiintyvät harvemmin kuin kerran 1 000 potilasta kohden). Yleisin haittavaikutus on ripuli.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko:

Tunnetut aliskireenin haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa käyttäen samaa luokittelua kuin aiemmin kiinteällä yhdistelmävalmisteella.

Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyysoireet
Sydän	Yleinen	Heitehuimaus
	Melko harvinainen	Sydämentykytys, perifeerinen ödeema
Verisuonisto	Melko harvinainen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli
Maksa ja sappi	Tuntematon	Maksan toimintahäiriö*, keltaisuus, hepatiitti, maksan vajaatoiminta**
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja suun limakalvon reaktiot, ihottuma, kutina, nokkosihottuma
	Harvinainen	Angioödeema, eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö
Tutkimukset	Yleinen	Hyperkalemia
	Melko harvinainen	Maksaentsyymipitoisuuksien nousu
	Harvinainen	Hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku, veren kreatiniinipitoisuuden nousu

*Yksittäisiä tapauksia maksan toimintahäiriöistä, joissa kliinisiä oireita ja laboratoriolöydöksiä merkittävästä maksan vajaatoiminnasta.

**Mukaan lukien äkillinen ja voimakasoireinen maksan vajaatoimintatapaus, joka raportoitiin markkinoille tulon jälkeen ja jossa syytä ei voida sulkea pois.

Tiettyjen häiritsevien vaikutusten kuvaukset:

Aliskireenihoidon aikana on ilmennyt yliherkkyysoireita mukaan lukien anafylaktisia reaktioita ja angioödeemaa.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödeemaa ja yliherkkyysoireita ilmeni harvoin aliskireenihoidon aikana, ja sen ilmaantuvuus oli verrattavissa lumehoitoon ja vertailuvalmisteeseen.

Angioödeematapauksia tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävät lääkkeet (ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeematapauksia sekä angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia on käytetty yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa.

Yliherkkyysoireita (anafylaktiset reaktiot mukaan lukien) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Minkä tahansa yliherkkyysoireen/angioödeemaan viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitystai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, huimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmeni osana yliherkkyysoireita.

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4).

Tutkimukset: Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aliskireeniin liittyi melko harvinaisissa tapauksissa tavanomaisten laboratoriotulosten kliinisesti merkittäviä muutoksia. Verenpainetauti sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aliskireeni ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia kokonaiskolesteroliarvoihin, HDL-kolesteroliarvoihin, triglyseridien paastoarvoihin, glukoosin tai virtsahapon paastoarvoihin.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Tällainen vaikutus on havaittu myös muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumpitoisuus: Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Pediatriset potilaat: Aliskireenihoitoa tutkittiin farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:llä 6-17-vuotiaalla hypertensiota sairastavalla lapsella. Tutkimuksesta saadun rajallisen turvallisuustiedon perusteella haittavaikutusten yleisyyden, laadun ja vakavuuden odotetaan olevan vastaava kuin aikuisilla, joilla on korkea verenpaine. Kuten myös muilla RAA-järjestelmän estäjillä, päänsärky on yleinen haittavaikutus lapsilla, joita hoidetaan aliskireenillä.

Amlodipiini

Veri ja imukudos	
Hyvin harvinainen	Leukopenia, trombositopenia
Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinainen	Allergiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin harvinainen	Hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen	Unettomuus, mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistus), masennus
Harvinainen	Sekavuus
Hermosto	
Yleinen	Uneliaisuus, päänsärky (erityisesti hoidon alussa)
Melko harvinainen	Vapina, makuhäiriöt, pyörtyminen, tunnottomuus, parestesia
Hyvin harvinainen	Hypertonia, perifeerinen neuropatia
Silmät	
Melko harvinainen	Näköhäiriöt (mukaan lukien kahtena näkeminen)
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Tinnitus

Sydän	
Yleinen	Sydämentykytys
Hyvin harvinainen	Sydäninfarkti, rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä)
Verisuonisto	
Yleinen	Punastuminen
Hyvin harvinainen	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	Hengenahdistus, nuha
Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Vatsakivut, pahoinvointi
Melko harvinainen	Oksentelu, dyspepsia, muutokset suolen toiminnassa (mukaan lukien ripuli ja ummetus), suun kuivuminen
Hyvin harvinainen	Pankreatiitti, gastriitti, ienhyperplasia
Maksa ja sappi	
Hyvin harvinainen	Hepatiitti, keltaisuus, maksaentsyymiarvojen suureneminen (yleensä yhteydessä kolestaasiin)
Iho ja ihonalainen kudus	
Melko harvinainen	Kaljuuntuminen, purppura, ihon vaalehtuminen, liukahikoilu, kutina, ihottumat, eksanteema
Hyvin harvinainen	Angioödeema, <i>erythema multiforme</i> , urtikaria, hilseilevä dermatiitti, Stevens-Johnsonin syndrooma, Quincken ödeema, valoherkkyys
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	Nilkkojen turvotus
Melko harvinainen	Nivelkivut, lihaskivut, lihaskouristukset, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen	Virtsaamishäiriöt, nokturia, tiheävirtsaus
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	Impotenssi, gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Turvotus, uupumus
Melko harvinainen	Rintakipu, voimattomuus, kipu, huonovointisuus
Tutkimukset	
Melko harvinainen	Painon nousu, painon lasku

Poikkeuksellisia tapauksina on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidia on määrätty laajasti useiden vuosien ajan ja toistuvasti suuremmilla annoksilla kuin mitä Rasitrio sisältää. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu pelkästään tiatsididiureetteja käyttävillä potilailla, mukaan lukien hydroklooritiatsidi:

Veri ja imukudos	
Harvinainen	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa
Hyvin harvinainen	Agranulosytoosi, luuydinlama, hemolyyttinen anemia, leukopenia
Tuntematon	Aplastinen anemia
Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinainen	Yliherkkyys
Aineenvaihdusta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Hypokalemia
Yleinen	Hyperurikemia, hypomagnesemia, hyponatremia
Harvinainen	Hyperkalsemia, hyperglykemia, diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen
Hyvin harvinainen	Hypokloreeminen alkaloosi
Psyykkiset häiriöt	
Harvinainen	Masentuneisuus, unihäiriöt
Hermosto	
Harvinainen	Huimaus, päänsärky, parestesiat
Silmät	
Harvinainen	Näön heikkeneminen
Tuntematon	Akuutti ahdaskulmaglaukooma
Sydän	
Harvinainen	Sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	
Yleinen	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin harvinainen	Hengitysvaikeus (mm. pneumoniitti ja keuhkoedeema)
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Ruokahalun väheneminen, lievä pahoinvointi ja oksentelu
Harvinainen	Epämielellinen tunne vatsassa, ummetus, ripuli
Hyvin harvinainen	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	
Harvinainen	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus
Iho ja ihonalainen kudokset	
Yleinen	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot
Harvinainen	Valoyliherkkyysreaktiot
Hyvin harvinainen	Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihosta, ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen, nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Tuntematon	Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon	Munuaisten toimintahäiriö, äkillinen munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen	Impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Tuntematon	Astenia, kuume
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousu
Harvinainen	Glukoosivirtsaisuus

4.9 Yliannostus

Oireet

Rasitriion yliannos ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, sillä aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä alentaa verenpainetta.

Aliskireeniyliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, joka liittyy aliskireenin verenpainetta alentavaan vaikutukseen.

Amlodipiinin osalta, käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että runsas yliannostus saattaa johtaa laajamittaiseen perifeeriseen vasodilataatioon ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa amlodipiinilla on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota, josta on saattanut olla seurauksena jopa fataali sokki.

Hydroklooritiatsidiyliannoksen yhteydessä esiintyy liiallisen voimakkaasta diureesista johtuvaa elektrolyyttivajaausta (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja nestehukkaa. Yliannoksen yleisimpiä oireita ja merkkejä ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihas-spasmeja ja/tai johtaa sydämen rytmihäiriöiden pahenemiseen, jos potilas käyttää samanaikaisesti digitalisglykosideja tai tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä.

Hoito

Jos potilaalla Rasitrio-yliannostuksen yhteydessä ilmenee oireista hypotensiota, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava.

Amlodipiinin yliannostuksesta johtuva kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii kardiovaskulaarijärjestelmän tukemista (sydämen ja keuhkojen toiminnan seuranta, raajojen kohoasento sekä kiertävän nestevolyymien ja virtsan määrän tarkkailu).

Vasokonstriktorista voi olla apua verisuonten tonuksen ja verenpaineen palauttamisessa, ellei tämän käytölle ole vasta-aihetta. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi olla hyödyllinen kumotessaan kalsiumkanavan salpaajien vaikutuksia.

Vatsahuuhtelu voi olla hyödyksi joissakin tapauksissa. On osoitettu, että aktiivihiihen antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa 10 mg:n amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa amlodipiinin imeytymistä.

Amlodipiinin sitoutuessa runsaasti proteiineihin, dialyysihoidon ei odoteta olevan hyödyksi.

Hemodialyysihoidon saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritettussa tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen (< 2 % oraalista puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoidon ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet; reniinestäjät; ATC-koodi: C09XA54

Rasitriossa on kolme verenpainetta alentavaa vaikuttavaa ainetta, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista hypertensiota: aliskireeni, joka kuuluu suoriin reniinestäjiin; amlodipiini, joka kuuluu kalsiumkanavan salpaajiin; sekä hydroklooritiatsidi, joka kuuluu tiatsididiureetteihin. Kaikkien näiden vaikuttavien aineiden yhdistetyt vaikutukset reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estoon, kalsiumkanavasalpaajavälitteiseen vasodilataatioon ja

natriumkloridin erittymiseen johtavat tehokkaampaan verenpaineen alenemiseen kuin mihin vastaavilla kahden lääkeaineen kombinaatioilla päästään.

Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmä

Verenpainepotilailla kerran vuorokaudessa annettu Rasitrio aikaansai kliinisesti merkitsevän, sekä systolista että diastolista verenpainetta alentavan vaikutuksen, joka säilyi koko 24 tunnin annosvälin ajan. Rasitriion tehokkaammin verenpainetta alentava vaikutus verrattuna vastaaviin kahden lääkeaineen kombinaatioihin oli nähtävissä jokaisena tuntina, ja myös varhaisina aamun tunteina (todettiin ympäri vuorokauden käytössä olleen ambulatoisen verenpaine seurannan avulla).

Rasitriion vaikutuksia selvitettiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa 1 181 potilaalla, joista lähtötilanteessa 773:n sairaus luokiteltiin kohtalaiseksi hypertensioksi (istuen mitattu systolinen verenpaine keskimäärin 160 - 180 mmHg) ja 408:n sairaus vaikeaksi hypertensioksi (istuen mitattu systolinen verenpaine keskimäärin > 180 mmHg). Suuri osa potilaista oli ylipainoisia (49 %) ja yli 14 %:lla koko tutkimuspopulaation potilaista oli diabetes. Tutkimuksen ensimmäisten neljän viikon ajan potilaat saivat joko aliskireenin/amlodipiinin/hydroklooritiatsidin (HCTZ) kolmoisyhdistelmää annoksella 150/5/12,5 mg (n = 308) tai aliskireenin/HCTZ:n (annoksella 150/12,5 mg; n = 295), aliskireenin/amlodipiinin (annoksella 150/5 mg; n = 282) tai amlodipiinin/HCTZ:n (annoksella 5/12,5 mg; n = 295) kaksoisyhdistelmää. Neljän viikon jälkeen kaikkien potilaiden annokset nostettiin suurempiin annoksiin neljän viikon kaksoissokkoutettua jatkojaksoa varten siten, että aliskireenin/amlodipiinin/HCTZ:n annokseksi tuli 300/10/25 mg, aliskireenin/HCTZ:n annokseksi 300/25 mg, aliskireenin/amlodipiinin annokseksi 300/10 mg ja amlodipiinin/HCTZ:n annokseksi 10/25 mg.

Tässä tutkimuksessa Rasitrio annostasolla 300/10/25 mg aikaansai kohtalaista - vaikeaa hypertensiota sairastavilla potilailla tilastollisesti merkitsevän, 37,9/20,6 mmHg:n verenpaineen (systolisen/diastolisen) alenemisen lähtötasosta verrattuna kaksoisyhdistelmiin. Vastaavat luvut aliskireenin/amlodipiinin yhdistelmällä (300/10 mg) oli 31,4/18,0 mmHg, aliskireenin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (300/25 mg) oli 28,0/14,3 mmHg ja amlodipiinin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (10/25 mg) oli 30,8/17,0 mmHg. Vaikeaa hypertensiota (systolinen verenpaine \geq 180 mmHg) sairastavilla potilailla verenpaineen aleneminen lähtötasosta oli 49,5/22,5 mmHg Rasitriolla, kun vastaavat alenemat kaksoisyhdistelmillä olivat 38,1/17,6 mmHg aliskireenillä/amlodipiinilla (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg aliskireenillä/hydroklooritiatsidilla (300/25 mg) ja 39,9/17,8 mmHg amlodipiinilla/hydroklooritiatsidilla (10/25 mg). 588 potilaan alaryhmässä, jossa yli 65-vuotiaat olivat hyvin vähäisesti edustettuna ja yli 75-vuotiaita oli tätäkin vähemmän, aliskireenin/amlodipiinin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (300/10/25 mg) aikaansaatiin 39,7/21,1 mmHg:n systolisen/diastolisen verenpaineen lasku, kun vastaavat luvut olivat 31,3/18,74 mmHg aliskireenin/amlodipiinin yhdistelmällä (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg aliskireenin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (300/25 mg) ja 29,2/16,4 mmHg amlodipiinin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (10/25 mg) (alaryhmä koostui potilaista, joilla ei ollut poikkeavia verenpainelukemia eli systolisen verenpaineen mittausarvot eivät vaihdelleet \geq 10 mmHg seurannan alussa eikä myöskään sen loppuessa). Rasitriion teho oli havaittavissa jo niin varhain kuin yhden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Kohtalaista - vaikeaa hypertensiota sairastavilla potilailla lääkkeen verenpainetta alentava vaikutus oli potilaan iästä, sukupuolesta, rodusta, painoindeksistä ja ylipainoon liittyvistä sairaustiloista (metabolinen oireyhtymä ja diabetes) riippumaton.

Rasitriohoitoon liittyi merkittävää plasman reniiniaktiivisuuden vähenemistä (PRA -34 %) verrattuna lähtötasoon, kun amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin kaksoisyhdistelmä puolestaan lisäsi plasman reniiniaktiivisuutta (+170 %). PRA-vaikutuksen eron kliinistä merkitystä ei toistaiseksi tunneta.

Eräässä 28 - 54 viikkoa kestäneessä, avoimessa turvallisuustutkimuksessa teho oli tutkimuksen toissijaisena päätemuuttujana. Tässä tutkimuksessa Rasitrio annoksella 300/10/25 mg aikaansai keskimäärin 37,3/21,8 mmHg:n (systolinen/diastolinen) verenpaineen alenemisen 28 - 54 hoitoviikon

kuluessa. Rasitriion tehon todettiin säilyneen vuoden kestäneen hoidon ajan ilman minkäänlaisia merkkejä tehon heikkenemisestä.

Satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa, 36 viikkoa kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa iäkkäillä potilailla, joiden verenpainetta ei oltu saatu kontrolliin aliskireenin/HCTZ:n 300/25 mg:n yhdistelmällä (systolinen verenpaine \geq 140 mmHg), todettiin kliinisesti merkittävää verenpaineen lisälaskua viikon 36 päätepisteessä sellaisilla potilailla, jotka saivat Rasitrio-valmistetta annoksella 300/10/25 mg (istuen mitatusta keskimääräisestä systolisen verenpaineen/diastolisen verenpaineen 15,0/8,6 mmHg:n alenemasta viikolla 22 päästiin 30,8/14,1 mmHg:n alenemaan viikon 36 päätepisteessä).

Tähän mennessä loppuun viedyissä tutkimuksissa yli 1 155 potilasta ovat saaneet Rasitrioa, joista 182 potilasta ovat saaneet kyseistä lääkettä vuoden tai sitä pidemmän jakson ajan. Näissä tutkimuksissa Rasitrio-hoito oli hyvin siedetty aina 300 mg/10 mg/25 mg:n annoksiin saakka, ja haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus vastasi hypotensiota lukuun ottamatta haittavaikutusten ilmaantuvuutta vastaavilla kaksoislääkeyhdistelmillä. Lyhytaikaisessa kontrolloidussa tutkimuksessa minkä tahansa hypotensioon mahdollisesti liittyvän haittavaikutuksen ilmaantuvuus oli 4,9 % Rasitriolla, kun vastaava luku kaksoisyhdistelmillä oli \leq 3,7 %. Vähintään 65 vuotta täyttäneillä potilailla ilmaantuvuus oli 10,2 % Rasitriolla, kun vastaava luku kaksoisyhdistelmillä oli \leq 5,4 %.

Haittavaikutusten osalta ei nähty minkäänlaisia viitteitä siitä, että potilaan sukupuoli, ikä (oireista hypotensiota lukuun ottamatta), painoindeksi, rotu tai etninen tausta vaikuttaisivat ilmaantuvuuteen. Haittavaikutukset ovat yleisesti ottaen olleet lieviä ja luonteeltaan ohimeneviä. Yli 75-vuotiaita potilaita ja muita merkittäviä kardiovaskulaarisia sairauksia potevia potilaita koskevaa turvallisuusdataa on vain hyvin rajallisesti. Potilaan kokema kliininen haittavaikutus johti hoidon keskeyttämiseen 3,6 %:lla Rasitrioa saaneista potilaista, kun vastaavat luvut kaksoisyhdistelmillä olivat 2,4 % aliskireenilla/amlodipiinilla, 0,7 % aliskireenilla/hydroklooritiatsidilla ja 2,7 % amlodipiinilla/hydroklooritiatsidilla.

Aliskireeni

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää sen aktivaatiokohdassa reniiniensyymiä estämällä ja estää siten angiotensinogeenin muuntumisen angiotensiini I:ksi ja pienentää angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuuksia. Kun muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävät lääkevalmisteet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) aiheuttavat kompensoivan plasman reniiniaktiivisuuden (plasma renin activity, PRA) lisääntymisen, aliskireenihoito vähentää sitä verenpainetauti sairastavilla noin 50 - 80 prosentilla. Samankaltaista vähenemistä havaittiin, kun aliskireeni yhdistettiin muihin verenpainelääkkeisiin. Plasman reniiniaktiivisuuteen vaikuttavien erojen klinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Hypertensio

Aliskireenin antaminen hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa annoksina 150 mg ja 300 mg sai aikaan sekä systolisen että diastolisen verenpaineen annosriippuvaisen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun), jolloin diastolisen vasteen huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välinen suhde oli 300 mg:n annoksella enintään 98 %. 85 - 90 % suurimmasta verenpainetta alentavasta tehosta havaittiin 2 viikon kuluttua. Verenpainetta alentava teho jatkui pitkäkestoisen hoidon ajan ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Aliskireenia on tutkittu 1 864:llä iältään 65-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla ja 426:lla iältään 75-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla.

Aliskireenilla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa on osoitettu verenpainetta alentava vaikutus, joka on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin, myös ACE:n estäjiin ja angiotensiinireseptorin salpaajiin. Diureetteihin (hydroklooritiatsidiin) verrattuna aliskireenin 300 mg:n annos alensi

systolista/diastolista verenpainetta 17,0/12,3 mmHg verrattuna verenpaineen alenemiseen 14,4/10,5 mmHg 12 viikon mittaisen 25 mg annoksella toteutetun hydroklooritiatsidihoidon jälkeen.

Tutkimuksia yhdistelmähoitolla on tehty aliskireenin ja diureetti hydroklooritiatsidin, kalsiumkanavan salpaaja amlodipiinin ja beetasalpaaja atenololin kanssa. Nämä yhdistelmät olivat hyvin siedettyjä. Aliskireeni yhdistettynä hydroklooritiatsidiin osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen.

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireenia 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatsidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen verenpaineen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyttä oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriilia (14,2 %) kuin aliskireenia (4,4 %) saaneilla potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 % ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä, vähintään 65 vuotta täyttänyttä geriatrasta potilasta ja vähintään 75 vuotta täyttänyttä geriatrasta potilasta (30 %), aliskireeniannoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen lasku (systolisen ja diastolisen) lumelääkkeeseen verrattuna. 300 mg aliskireeniannoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeniannoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä kaikenikäisillä vanhuksilla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei ole ollut näyttöä ensimmäisen annoksen hypotensiosta, eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Komplisoitumatonta verenpainetautiä sairastavilla pelkkää aliskireenihoitoa saaneilla potilailla esiintyi liiallista hypotensiota melko harvoin (0,1 %). Hypotensio oli myös melko harvinaista (< 1 %) yhdistelmähoitossa muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden viikkojen aikana, mutta rebound-ilmiöstä verenpaineeseen tai plasman reniiniaktiivisuuteen ei ollut näyttöä.

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireenillä peruslääkityksen lisänä ei havaittu muutoksia kammion uudelleen muotoutumisessa (remodelling) verrattuna lumelääkkeeseen kun sitä mitattiin vasemman kammion loppusystolisena tilavuutena.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvausten ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireenia, esiintyi merkitsevästi enemmän hyperkalemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyjä arvioitiin kakkoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyypin 2 diabetestä ja kroonista munuaissairautta (todettu protenuria ja/tai $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaishyötykomplikaatiot.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymiin estäjä tai angiotensiini II reseptorin

salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötynet aliskireenihoidosta. Tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,11 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95 % luottamusväli: 1,00, 1,23, 2-suuntainen $p=0,05$). Lisäksi haittatapahtumien määrän havaittiin olleen suurempi aliskireenia saaneilla potilailla lumeryhmään verrattuna (37,9 % vs 30,2 %). Erityisesti munuaistoiminnan häiriöiden (14,0 % vs 12,1 %), hyperkalemian (38,9 % vs 28,8 %), hypotensioon liittyvien tapahtumien (19,7 % vs 16,2 %) ja todettujen aivohalvaus-päätetapahtumien (3,4 % vs 2,6 %) ilmaantuvuus oli lisääntynyt. Aivohalvausten määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Aliskireenin vaikutuksista sydän- ja verisuonitauteihin liittyvään kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei tällä hetkellä ole tietoa.

Pitkäaikaisesta tehosta aliskireenillä hoidetuilla sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa (ks. kohta 4.4).

Sydämen elektrofysiologia

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääke- ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin standardi- ja Holter-elektrokardiografiaa, ei raportoitu vaikutusta QT-ajaan.

Amlodipiini

Rasitron amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole.

Sydänlihaksen ja verenkiertoelimistön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkittävästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Kuten muillakin kalsiuminestäjillä, myös amlodipiinilla hoidetuilla potilailla, joilla on normaali kammion toiminta, sydämen toiminnan hemodynaamiset mittaukset levossa ja rasituksessa (tai tahdistuksessa) ovat yleensä osoittaneet pientä sydänindeksin nousua ilman mainittavia vaikutuksia dP/dt -arvoihin tai vasemman kammion loppudiasistoliseen paineeseen tai volyyymiin. Hemodynaamisissa tutkimuksissa amlodipiini ei ole vaikuttanut negatiivisesti lihassupistuksen voimaan, kun sitä on annettu terapeuttisia annoksia hyväkuntoisille eläimille ja ihmisille, ihmisille jopa samaan aikaan beetasalpaajien kanssa.

Amlodipiini ei muuta hyväkuntoisten eläinten eikä ihmisten sinussolmukkeiden toimintoja eikä eteiskammiojohtumista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa amlodipiinia annettiin yhdessä beetasalpaajien kanssa angina pectoris- tai verenpainepotilaille, ei havaittu EKG-muutoksia.

Amlodipiinilla on todettu edullisia vaikutuksia kroonista stabiilia angina pectorista, vasospastista anginaa ja angiografisesti todennettua sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kalsiumkanavan salpaajia, mukaan lukien amlodipiinia, on käytettävä varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska ne voivat suurentaa kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Hypertensiiviset potilaat

Uudempien hoitovaihtoehtojen, eli 2,5 - 10 mg/vrk amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) sekä 10 - 40 mg/vrk lisinopriilin (ACE:n estäjä), vertailemiseksi tiatsididiureetti klooritalidoniin (12,5 - 25 mg/vrk) ensilinjan hoitona lievän tai keskivaikean hypertension hoidossa tehtiin satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus ”Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT).

Yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta satunnaistettiin, ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuoden ajan. Näillä potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin lisäriskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kuukautta ennen tutkimukseen ottoa) tai jokin toinen ateroskleroottinen kardiovaskulaarisairaus (yhteensä 51,5 %), tyyppi 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 35 mg/dl tai < 0,906 mmol/l (11,6 %), EKG:n tai kaikukuvauksen avulla todettu vasemman kammion hypertrofia (20,9 %), tupakointi (21,9 %).

Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli sepelvaltimotautikuolemien ja ei-fataalien sydäninfarktien yhdistelmä. Ensisijaisessa päätemuuttujassa ei ollut merkittävää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä: riskisuhde (RR) oli 0,98 %; 95 %:n luottamusväli 0,90 - 1,07 ja $p = 0,65$. Sekundaaristen päätemuuttujien osalta sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (yhdistetyn kardiovaskulaarisen päätemuuttujan osatekijä) oli merkittävästi suurempaa amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs 7,7 %, $RR = 1,28$; 95 %:n luottamusväli 1,25 - 1,52 ja $p < 0,001$). Kokonaiskuolleisuudessa ei kuitenkaan todettu merkittävää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä; $RR = 0,96$; 95 %:n luottamusväli 0,89 - 1,02, $p = 0,20$.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaalissa kiemuratiehyessä. Munuaiskuoressa on osoitettu olevan suuriaffiniteetisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaalissa kiemuratiehyessä. Tiatsididiureetit vaikuttavat kilpailemalla Cl^- -sitoutumiskohdasta ja estämällä siten Na^+Cl^- -kotransportterin toimintaa. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisimeytymismekanismeihin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin eritystä yhä suuressa määrin) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityis lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumarvot pienenevät.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Rasitriion käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa essentiaalisen hypertension osalta (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmä

Suun kautta otettavaksi tarkoitettuna, tablettimuotoisen, aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia sisältävän kiinteän kombinaatiovalmisteiden annostelun jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 1 - 2 tunnissa, amlodipiinin huippupitoisuus 8 tunnissa ja hydroklooritiatsidin huippupitoisuus 2 - 3 tunnissa. Aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin imeytymisnopeudet ja imeytyneet lääkeainemäärät olivat vastaavat kuin otettaessa kyseisiä lääkkeitä erillisinä lääkevalmisteina.

Ruokailun vaikutusta selvittäneessä tutkimuksessa, jossa potilaat ottivat 300/10/25 mg:n yhdistelmätabletin yhdessä vakioituneen runsasrasvaisen aterian kanssa, todettiin ruokailun hidastavan aliskireenin imeytymistä ja vähentävän yhdistelmävalmisteesta imeytyvän lääkeaineen määrää saman

verran kuin aliskireenimonoterapiainkin yhteydessä. Ruokailulla ei ollut vaikutusta kiinteän yhdistelmävalmisteen sisältämän amlodipiinin eikä hydroklooritiatsidin farmakokinetiikkaan.

Aliskireeni

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuneen imeytymisen jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 - 3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2 - 3 %.

Runsasrasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta (C_{max}) 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Vakaassa tilassa vähärasvaiset ateriat pienentävät plasman huippupitoisuutta (C_{max}) 76 % ja AUC_{0-tau} -arvoa 67 % hypertensiopotilailla. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5 - 7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti suonten ulkopuoliseen tilaan.

Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47 - 51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli: 34 - 41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana kanta-aineena ulosteeseen (78 %). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Metabolia tapahtuu CYP3A4-välitteisesti. Noin 0,6 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen suurenemiseen nähdyn suhteessa enemmän. 75 - 600 mg suuruisen kerta-annoksen jälkeen annoksen kaksinkertaistaminen suurentaa AUC-arvon noin 2,3-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,6-kertaiseksi. Vakaassa tilassa non-lineaarisuus saattaa olla vielä selkeämpi. Annossuhteen lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavien mekanismeja ei ole tunnistettu. Eräs mahdollinen mekanismi on transportterien saturoituminen imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisen puhdistumareitin varrella.

Pediatriset potilaat

Aliskireenihoidon farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:lle hypertensiota sairastavalle potilaalle (ikä 6-17 vuotta) annettiin päivittäin 2 mg/kg tai 6 mg/kg aliskireenia rakeina (3,125 mg/tabletti). Farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Tutkimuksesta saatu tieto ei viitannut, että iällä, painolla tai sukupuolella olisi merkittävää vaikutusta aliskireenin systeemiseen altistumiseen (ks. kohta 4.2).

Amlodipiini

Imeytyminen

Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6 - 12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 64 - 80 %. Ruuan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrassa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, ja 10 % kanta-aineesta sekä 60 % metaboliiteista erittyy virtsaan.

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30 - 50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7 - 8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen.

Lineaarisuus

Amlodipiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka terapeuttisella annosvälillä 5 - 10 mg.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti (t_{\max} noin 2 h).

Ruokailulla on vähäinen kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymiselle, jos sitäkään. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on 4 - 8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40 - 70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin kolminkertainen verrattuna plasman pitoisuuksiin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä pääosin muuttumattomana. Hydroklooritiatsidin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä ja kumuloituminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoituu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

Lineaarisuus

Hoitoannoksia käytettäessä lääkkeen keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen.

Erityispopulaatioryhmät

Potilaan sukupuolesta, iästä, painoindeksiästä ja etnisestä taustasta riippumatta Rasitrio on tehokas, kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääkitys aikuispotilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin takia Rasitriion käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on anuria tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3). Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.2).

Aliskireenin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Aliskireenin suhteellinen AUC ja huippupitoisuus vaihtelivat vakaassa tilassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 0,8-kertaisesta kaksinkertaiseen terveisiin potilaisiin nähden kerta-annoksen antamisen jälkeen. Havaitut vaikutukset eivät kuitenkaan korreloineet munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Aliskireenin aloitusannosta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Aliskireenia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annokseen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikassa (C_{\max} muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin.

Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoitoa saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisena, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Kuten lähes yksinomaan munuaisten kautta eliminoituvan lääkeaineen osalta on odotettavissakin, munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa suuresti hydroklooritiatsidin kinetiikkaan. Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvo ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu hydroklooritiatsidin AUC-arvon kolminkertaistuneen. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on todettu AUC:n suurentuneen kahdeksankertaiseksi.

Maksan vajaatoiminta

Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi aliskireenin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Sen vuoksi lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aliskireenihoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa.

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40 - 60 %. Varovaisuutta on siksi noudatettava hoidettaessa maksan vajaatoimintapotilaita.

Geriatriset potilaat

Tietoja Rasitriion aikaansaamasta systeemisestä altistuksesta geriatrisille potilaille ei ole. Kun aliskireenia käytetään yksinään, lääkkeen AUC-arvo on 50 % suurempi geriatrisilla henkilöillä (> 65-vuotiailla) kuin nuorilla henkilöillä. Plasman amlodipiinihuippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika iäkkäillä ja nuorilla potilailla. Amlodipiinin puhdistumalla on taipumus hidastua iän karttuessa, mikä johtaa AUC:n suurentumiseen ja eliminaation puoliintumisajan pitenemiseen geriatrisilla potilailla. Näin ollen suositellaan erityistä varovaisuutta annettaessa Rasitrio-hoitoa 65 vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, ja äärimmäistä varovaisuutta annettaessa Rasitrio-hoitoa 75 vuotiaille ja sitä vanhemmille (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilalla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla. Spesifiset tiedot hydroklooritiatsidin vaikutuksista iäkkäille potilaille puuttuvat.

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Rasitriion farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tämän potilasryhmän osalta. 74 hypertensiivisellä, 1 - 17 vuotiaalla lapsella (joista 34 potilasta oli 6 - 12 vuotiaita ja 28 potilasta 13 - 17 vuotiaita) on suoritettu farmakokineettinen tutkimus, jossa he saivat 1,25 - 20 mg amlodipiinia kerran tai kahdesti päivässä. Tyypillinen suun kautta otetun lääkkeen puhdistuma (CL/F) oli 6 - 12 vuotiailla pojilla 22,5 l/h ja tytöillä 16,4 l/h, sekä 13 - 17 vuotiailla pojilla 27,4 l/h ja tytöillä 21,3 l/h. Lääkkeelle altistumisessa havaittiin suurta vaihtelevuutta yksilöiden välillä. Alle 6-vuotiaiden lasten raportoidut tiedot ovat rajallisia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi- ja aliskireeni/amlodipiini -yhdistelmät

Prekliinisiä toksisuustutkimuksia yksinomaan Rasitrio-valmisteella ei ole suoritettu, sillä tällaiset tutkimukset on jo tehty lääkevalmisteen sisältämien yksittäisten komponenttien osalta.

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi- ja aliskireeni/amlodipiini -yhdistelmien toksisuusprofiilit on selvitetty kattavasti prekliinisissä tutkimuksissa. Molemmat yhdistelmät olivat yleisesti ottaen hyvin siedetyt rotilla. Kaksoisyhdistelmävalmisteilla suoritettujen, 2 ja 13 viikkoa kestäneiden, oraalisella annostelulla suoritettujen toksisuustutkimusten tulokset olivat yhdenmukaiset yksittäisillä lääkeainekomponenteilla suoritettujen tutkimusten tulosten kanssa.

Aliskireeni

Karsinogeenisuutta arvioitiin 2 vuoden mittaisessa tutkimuksessa rotilla ja 6 kuukauden mittaisessa siirtogeenisillä hiirillä toteutetussa tutkimuksessa. Karsinogeenisuutta ei havaittu. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adenokarsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Vaikka aliskireenilla on tunnettu ärsytystä mahdollisesti aiheuttava vaikutus, ihmisellä annoksella 300 mg terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettujen turvallisuusmarginaalien katsottiin olevan asianmukaiset, kun ne olivat 9 - 11-kertaisia ulosteiden pitoisuuksien perusteella ja 6-kertaisia limakalvojen pitoisuuksien perusteella verrattuna annoksella 250 mg/kg/vrk rotilla tehtyyn karsinogeenisuustutkimukseen.

Aliskireenilla ei havaittu mutageenisuustutkimuksissa mutageenisuutta *in vitro* eikä *in vivo*. Tutkimukset käsittivät analyysit *in vitro* bakteeri- ja nisäkässoluissa sekä arvioinnit *in vivo* rotilla.

Aliskireenin lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa ei tullut esiin käyttöä alkioon ja sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta, kun käytetyt annokset olivat enintään 600 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen, syntymää edeltävään kehitykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen ei havaittu rotilla, kun käytetyt annokset olivat enintään 250 mg/kg/vrk. Rotille ja kaniineille annetuilla annoksilla systeeminen altistus oli rotilla 1 - 4 kertaa suurempi ja kaniineilla 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella (300 mg).

Turvallisuusfarmakologiatutkimuksissa ei ilmennyt haitallisia vaikutuksia keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan. Löydökset eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa toistuvaisannoksilla olivat linjassa aliskireenin tunnetun paikallisen ärsytyspotentiaalain ja odotettujen farmakologisten vaikutusten kanssa.

Amlodipiini

Amlodipiinista on runsaasti sekä kluinistä että prekliinistä turvallisuustietoa.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m²] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m²) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermadien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

Hydroklooritiatsidi

Ennen hydroklooritiatsidin käyttöä ihmisellä tehtiin prekliinisiä tutkimuksia, joihin kuului *in vitro* geenitoksisuustestejä ja lisääntymistoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia jyrksijöillä. Hydroklooritiatsidin käytöstä on runsaasti kliinistä tietoa, joka on huomioitu asianmukaisissa kohdissa.

Hydroklooritiatsidilla ei todettu haitallisia vaikutuksia hiirten eikä rottien hedelmällisyyteen (kummankaan sukupuolen osalta), kun näille eläinlajeille annettiin enintään 100 mg/kg/vrk:n ja 4 mg/kg/vrk:n suuruisia lääkeannoksia ravinnon mukana ennen pariutumista ja koko tiineyden ajan. Tällaiset hydroklooritiatsidiannokset vastaavat hiirten osalta 19-kertaista, ja rottien osalta 1,5-kertaista ihmisille suositeltua enimmäisannosta mg/m²:n perusteella laskien (laskelmissa oletusarvona 25 mg:n suun kautta otettava vuorokausiannos ja 60 kg painava potilas).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Povidoni

Magnesiumstearaatti

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli

Talkki

Punainen rautaoksidi (E 172)

Musta rautaoksidi (E 179)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:

2 vuotta

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-läpipainopakkaukset:

2 vuotta

PA/Alu/PVC - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:

Yksittäispakkaukset, joissa 14, 28, 56, 98 tablettia

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-läpipainopakkaukset:

Yksittäispakkaukset, joissa 30, 90 tablettia

Kerta-annospakkaukset (annoksittain perforoidut läpipainolevyt), joissa 56x1 tablettia

Monikerta-annospakkaukset (annoksittain perforoidut läpipainolevyt), joissa 98x1 tablettia

(2 pakkausta, joissa 49x1 tablettia molemmissa)

PA/Alu/PVC - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:

Yksittäispakkaukset, joissa 14, 28, 56 tablettia

Monipakkaukset, joissa 98 tablettia (2 pakkausta, joissa 49 tablettia molemmissa)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/001-012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. marraskuuta 2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina), 5 mg amlodipiinia (besilaattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanpunainen, soikea, kupera, viistoreunainen, kalvopäällysteinen tabletti jonka toiselle puolelle on painettu ”LIL” ja toiselle puolelle ”NVR”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rasitrio on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon korvaamaan sellaisten aikuispotilaiden aiempi hoito, joiden verenpaine on saatu riittävästi hallintaan käyttämällä yhtä aikaa vastaavia määriä aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia sisältäviä lääkkeitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on yksi Rasitrio-tabletti kerran vuorokaudessa.

Potilaat, jotka käyttävät samaan vuorokaudenaikaan erillisinä tabletteina otettavaa aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia, voivat siirtyä käyttämään vastaavat lääkeainemäärät kiinteänä kombinaationa sisältäviä Rasitrio tabletteja.

Kiinteää yhdistelmävalmistetta on käytettävä vasta sen jälkeen, kun vakaa teho on saavutettu titraamalla sopivat annokset eri lääkeaineita yksinään sisältävien, samanaikaisesti annettavien valmisteiden avulla. Annos määritetään yksilöllisesti, ja sitä muutetaan potilaan kliinisen vasteen mukaan.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät, yli 65-vuotiaat potilaat

65 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden osalta on olemassa näyttöä lisääntyneestä hypotensioon liittyvien haittavaikutusten riskistä Rasitrio-hoidon yhteydessä. Erityistä varovaisuutta on siksi noudatettava annettaessa Rasitrio-hoitoa 65 vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille.

Suosittelun aliskireenin aloitusannos tälle potilasryhmälle on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäalenemää suurennettaessa annosta 300 mg:aan.

Iäkkäät, yli 75-vuotiaat potilaat

Kokemusta Rasitriion käytöstä 75 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa on hyvin rajallisesti (ks. kohta 5.2). Rasitriion käyttöä 75 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden

hoidossa on rajoitettava potilaisiin, joiden verenpaine on saatu hallintaan samanaikaisesti annettavien, aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia yksinään sisältävien valmisteiden avulla ilman hoidon aiheuttamia, turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita (koskee etenkin hypotensiota). Hoidossa suositellaan noudattamaan äärimmäistä huolellisuutta ja tavallista tiheämpää verenpaineen seuranta (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (arvioitu glomerulusten suodatus nopeus (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² ja 59-30 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on anuria ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Rasitriion samanaikainen käyttö yhdessä angiotensiini II -reseptorin salpaajien (ATR-salpaajien) tai angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) kanssa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Rasitrio on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tai potilaita, joilla on etenevä maksasairaus. Amlodipiinin annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Rasitriion turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta. Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kera. Rasitrio-tabletit tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Greippimehua ei saa nauttia samanaikaisesti Rasitrio-tablettien (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, muille dihydropyridiinijohdoksille tai sulfonamidijohdoksille
- Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioödeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6)
- Anuria
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²)
- Hyponatremia, hyperkalsemia, oireinen hyperurikemia ja vaikeahoitoinen hypokalemia.
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin (P-gp) estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5)
- Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).
- Vaikea hypotensio
- Sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki)
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea aorttastenoosi)
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Jos ilmenee vaikeaa ja pitkään jatkuvaa ripulia, on Rasitrio-hoito lopetettava (ks. kohta 4.8).

Kuten kaikkia verenpainelääkkeitä käytettäessä, verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen kardiovaskulaarinen sairaus.

Oireista hypotensiota ilmeni useammin niillä komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla, joita hoidettiin Rasitriolla kuin niillä, joita hoidettiin kahden lääkkeen yhdistelmällä (aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hydroklooritiatsidi tai amlodipiini/hydroklooritiatsidi).

Hydroklooritiatsidin aiheuttamia yliherkkyysoireita saattaa esiintyä, mutta ne ovat kuitenkin yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergiaa tai astmaa.

Systeeminen lupus erythematosus

Tiatsidiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto

Alttiilla yksilöillä on raportoitu esiintyvän hypotensiota, pyörtymistä, aivahalvauksia, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaisten toiminnassa (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta), erityisesti silloin kun RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä on käytetty yhtäaikaan (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä samanaikaisesti aliskireenia ja angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjää (ACE:n estäjä) tai angiotensiini II-reseptorin salpaajaa (ATR-salpaaja) ei siksi suositella. Verenpainetta, munuaisten toimintaa ja elektrolyyttipitoisuuksia pitää tarkkailla tiiviisti, jos yhteiskäytön ajatellaan olevan täysin välttämätöntä.

Aliskireenin yhteiskäyttö ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3).

65 vuotiaat ja sitä vanhemmat geriatriset potilaat

Erityistä huolellisuutta on noudatettava annettaessa Rasitrio-lääkitystä 65 vuotta täyttäneille ja sitä vanhemmille geriatrisille potilaille. Oireista hypotensiota ilmeni useammin niillä komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla, joita hoidettiin Rasitriolla kuin niillä, joita hoidettiin kahden lääkkeen yhdistelmällä (aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hydroklooritiatsidi tai amlodipiini/hydroklooritiatsidi). 65 vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat ovat tavallista alttiimpia saamaan hypotensioon liittyviä haittavaikutuksia Rasitrio-hoidon yhteydessä (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

75 vuotiaat ja sitä vanhemmat geriatriset potilaat

Tietoja Rasitriion käytön tehosta ja turvallisuudesta 75 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa on vain hyvin rajallisesti. Hoidossa suositellaan noudattamaan äärimmäistä huolellisuutta ja tavallista tiheämpää verenpaineen seurantaa (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta

Kalsiumkanavan salpaajia (amlodipiini mukaan lukien) tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska ne voivat suurentaa kardiovaskulaaritapahtumien tai –kuolleisuuden riskiä.

Tietoja kardiovaskulaarikuolleisuudesta ja -sairastuvuudesta Rasitriolla hoidetuilla sydämen vajaatoimintapotilailla ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Aliskireenia tulee käyttää varoen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka käyttävät furosemidia tai torasemidia (ks. kohta 4.5).

Oireisen hypotension riski

Symptomaattista hypotensiota voi ilmetä Rasitrio-hoidon aloittamisen jälkeen seuraavissa tapauksissa:

- Potilailla, joilla on ilmeinen nestevaje tai potilailla, joilla on natriumvaje (esim. potilaat, jotka käyttävät diureetteja suurella annoksella) tai
- Aliskireenin samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien aineiden kanssa. Neste- tai natriumvaje on hoidettava ennen Rasitrio-hoidon antamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Rasitrio-hoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hypokalemia ja mahdollisesti samanaikaisesti ilmenevä hypomagnesemia on korjattu. Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hypokalemiaa tai pahentaa olemassa olevaa hypokalemiaa. Tiatsididiureetteja tulee annostella varoen potilaille, joilla on lisääntynyt kaliumin menetys, esimerkiksi suolan menetystä aiheuttavissa nefropatioissa ja prerenalisessa (kardiogeenisessä) munuaisten vajaatoiminnassa. Jos hydroklooritiatsidihoidon aikana kehittyä hypokalemia, Rasitrio-hoito on keskeytettävä kunnes kaliumtaso korjautuu ja on vakaa.

Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi kehittyä hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurempi, jos potilaalla on maksakirroosi, diureesi on kiihtynyt, potilas ei saa suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai hän saa samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Toisaalta markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentua yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjelmien mukaisesti. Aliskireenin yhteiskäyttö ACE:n estäjien tai ATR-salpaajien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.5 ja 4.8).

Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hyponatremiaa ja hypokloremista alkaloosia tai pahentaa olemassa olevaa hyponatremiaa. Hyponatremiaa, johon liittyy neurologisia oireita (pahoinvointia, lisääntyvää sekavuutta, apatiaa), on havaittu. Hydroklooritiatsidihoidon tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hyponatremia on korjattu. Jos Rasitrio-hoidon aikana ilmenee vakavaa tai nopeasti kehittyvää hyponatremiaa, on hoito keskeytettävä kunnes normaali natriumtasapaino on saavutettu.

Kaikkia tiatsididiureetteja saavia potilaita tulisi seurata säännöllisesti elektrolyttihäiriöiden varalta, erityisesti kaliumin, natriumin ja magnesiumin, osalta.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Rasitrio-hoito tulee keskeyttää jos hoidon aikana potilaalle kehittyä hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoidon tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Ei ole osoitusta siitä, että Rasitrio vähentäisi tai ennaltaehkäisisi diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivaje on yleensä lievä, eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissiirtopotilaat

Tiatsididiureetit saattavat aiheuttaa atotemiaa kroonista munuaissairautta poteville. Kun Rasitriolääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien seurantaan mukaan lukien kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuudet. Tietoja ei ole saatavilla vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien [seerumin kreatiniini $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ tai $1,70 \text{ mg/dl}$ naisilla ja $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ tai $2,00 \text{ mg/dl}$ miehillä ja/tai arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$], joskus aiemmin dialyysihoitoa saaneiden, nefroottista oireyhtymää tai renovaskulaarista hypertensiota sairastavien hypertensiopotilaiden hoidosta Rasitrio on kontraindisoitu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastavien hypertensiopotilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Annosmuutokset eivät ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Rasitrio, kuten muitakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden tai diabetes mellituksen yhteydessä. Aliskireenin käyttö yhdessä ACE:n estäjien tai ATR-salpaajien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa näitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Kokemusta Rasitriion käytöstä äskettäin munuaissiirron läpikäyneiden potilaiden hoidossa ei ole. Varovaisuuteen on siksi syytä näiden potilaiden osalta.

Maksan vajaatoiminta

Rasitrio on kontraindisoitu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla hypertensiopotilailla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Varovaisuutta on noudatettava, kun Rasitrio annetaan lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille tai potilaille, joilla on etenevä maksasairaus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) lisääntyy potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annosmuutoksia ei ole määritetty.

Aorttaläpän tai mitraaliläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilattoreita käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen käytettäessä amlodipiinia sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesteroli- ja triglyseridi- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa Rasitrio-hoidon yhteydessä. Rasitriion käyttö yhdessä ATR-salpaajien ja ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes mellitus (ks. kohta 4.3).

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin vuoksi Rasitrio on vasta-aiheinen oireisen hyperurikemian yhteydessä (ks. kohta 4.3). Hydroklooritiatsidi saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta virtsahappopuhdistuman vähentymisen vuoksi ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa sekä laukaista kihdin sille alttiilla potilailla.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Rasitrio-hoito tulee keskeyttää jos hoidon

aikana potilaalle kehittyä hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Munuaisvaltimon ahtauma

Rasitrio-hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

Anafylaktiset reaktiot ja angioödeema

Anafylaktisia reaktioita on havaittu aliskireenin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (ks. kohta 4.8). Angioödeemaa tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla saaneilla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) (ks. kohta 4.8).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeemaa ja angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia annosteltiin yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa (ks. kohta 4.8).

Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita yliherkkyyksireaktioille.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrättäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos anafylaktisia reaktioita tai angioödeemaa ilmenee, Rasitrio-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seurantaa tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista allergisiin reaktioihin mahdollisesti viittaavista merkeistä lääkärille, etenkin, jos heillä ilmenee hengitys- tai nielemisongelmia, tai kasvojen, raajojen, silmien, huulten tai kielen turvotusta. Jos kielen, äänielimen ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyytapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Rasitrio-hoidon aikana ilmenee valoherkkyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa suojata auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan.

Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiedot Rasitriion yhteisvaikutuksista

Hypertensiopotilailla suoritettussa populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei nähty viitteitä kliinisesti merkitsevistä muutoksista aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin vakaan tilan altistuksissa (AUC) ja C_{max} -arvoissa verrattuna vastaaviin, kahdella lääkeaineella toteutettuihin hoitoihin.

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet: Aliskireenin kaliumia säästävä vaikutus vähentää hydroklooritiatsidin kaliumvajausta aiheuttavaa vaikutusta. On kuitenkin todennäköistä, että hydroklooritiatsidin vaikutus seerumin kaliumarvoihin voimistuu, jos potilas käyttää myös muita lääkevalmisteita, joiden käytön yhteydessä voi esiintyä kaliumvajausta ja hypokaleemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, kortikosteroidit, laksatiivit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH), amfoterisiini, karbenoksoloni, G-penisilliini, salisyylihappojohdokset). Toisaalta, samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai muiden lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Lääkevalmisteet, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa: Seerumin kaliumarvojen säännöllinen seuranta on suositeltavaa, jos Rasitriio-hoitoa käytetään sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasin estäjät (COX-2-estäjät), asetyylisalisyylihappo ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet: NSAID-lääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. NSAID-lääkkeet voivat myös heikentää hydroklooritiatsidin diureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja hydroklooritiatsidin sekä NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi Rasitriio-valmisteiden yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Tiedot aliskireenin interaktioista

Vasta-aiheiset yhdistelmät (ks. kohta 4.3)

- *Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto*

Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Voimakkaat P-glykoproteiinin (P-gp) estäjät*

Kerta-annoksella tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurensi aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-

kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.2)

- *Greippimehu*

Greippimehun ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja C_{max} :in pienemiseen. Yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Tämä pienentyminen johtuu todennäköisesti siitä, että greippimehu estää ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Rasitrion kanssa.

Samanaikaisessa käytössä noudatettava varovaisuutta

- *P-gp -yhteisvaikutukset*

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä. Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoija, pienensi yhdessä kliinisessä tutkimuksessa aliskireenin biologista hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoijat (mäkikuisma) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenilla, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudosis/plasma -pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudosis- kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp -kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

- *Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät:*

Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeutiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapon eritystä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireeniä ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

- *Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet*

Samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, suositellaan sen käytön suhteen noudatettavan varovaisuutta. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Furosemidi ja torasemidi*

Yhtäaikaisesti suun kautta otettuna aliskireeni ja furosemidi eivät vaikuttaneet aliskireenin farmakokinetiikkaan, mutta altistuminen furosemidille väheni 20-30 % (aliskireenin vaikutusta i.m. tai i.v. annosteltuun furosemidiin ei ole tutkittu). Toistuva-annoksisen furosemidin (60 mg/vrk) ja aliskireenin (300 mg/vrk) yhtäaikaisen käytön seurauksena natriumin erittyminen virtsaan väheni 31 % ja virtsan tilavuus pieneni 24 % neljän ensimmäisen tunnin aikana pelkkään furosemidin käyttöön verrattuna. Furosemidilla ja aliskireenilla (300 mg) yhtäaikaisesti hoidettujen potilaiden keskipaino (84,6 kg) oli suurempi kuin ainoastaan furosemidia saaneiden potilaiden paino (83,4 kg). Aliskireenin 150 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä furosemidin farmakokinetiikassa ja tehossa havaittiin vähäisempiä muutoksia.

Saatavilla oleva kliininen tieto ei osoittanut torasemidia käytettävän suuremmalla annoksella yhteiskäytössä aliskireenin kanssa. Torasemidin tiedetään erittyvän munuaisten kautta orgaanisia anioneja kuljettavien proteiinien (OAT) välityksellä. Aliskireeni erittyy hyvin vähän munuaisten kautta ja vain 0,6 % aliskireeniannoksesta päätyy virtsaan oraalisen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.2). Aliskireenin on kuitenkin todettu olevan orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin 1A2 (OATP1A2) substraatti (katso yhteisvaikutus orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjien kanssa), joten on mahdollista, että aliskireeni vähentää torasemidin plasmapitoisuutta estämällä sen imeytymistä.

Aliskireenia ja suun kautta otettavaa furosemidia tai torasemidia käyttävillä potilailla furosemidi-, torasemidi- tai aliskireenihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä suositellaan seuraamaan furosemidi- ja torasemidihoidon vaikutuksia, jotta voidaan välttää solunulkoisen nestetilavuuden muutokset ja mahdollinen liiallinen tilavuuskuormitus (ks. kohta 4.4).

- *Varfariini*

Aliskireenin vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

- *Ruoka-aineinteraktiot*

Aterioiden (sekä runsas- että vähärasvaisten) on osoitettu vähentävän aliskireenin imeytymistä olennaisesti (ks. kohta 4.2).

Yhdistelmät, joihin ei liity yhteisvaikutuksia

- Kliinisissä farmakokineettisissä aliskireenitutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi, selekoksibi, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti ja hydroklooritiatsidi. Yhteisvaikutuksia ei havaittu.
- Aliskireenin samanaikainen anto metformiinin (↓ 28 %), amlodipiinin (↑ 29 %) tai simetidiinin (↑ 19 %) kanssa johti aliskireenin plasman huippupitoisuuden (C_{max}) tai AUC-arvon muuttumiseen 20–30 %. Atorvastatiinin kanssa annettuna aliskireenin plasman vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suureni 50 %. Aliskireenin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin, metformiinin eikä amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Näin ollen aliskireenia sisältävien tai näiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa.
- Aliskireeni voi hieman laskea digoksiinin ja verapamiilin hyötyosuutta.
- *CYP450 -yhteisvaikutukset*
Aliskireeni ei estä CYP450-isoentsyymejä (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireeni ei indusoi CYP3A4-entsyymiä. Siksi aliskireenin ei odoteta vaikuttavan niiden lääkeaineiden systeemiseen altistukseen, joita nämä entsyymit estävät tai indusoivat tai jotka metaboloituvat niiden kautta. Aliskireeni metaboloituu hyvin vähäisessä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta. Siksi CYP450-isoentsyymien estosta tai induktiosta johtuvia yhteisvaikutuksia ei odoteta. CYP3A4:n estäjät vaikuttavat kuitenkin usein myös P-gp:hen. Sen takia lisääntynyttä aliskireenialtistusta voidaan odottaa yhteiskäytössä CYP3A4:n estäjien, jotka estävät myös P-gp:tä, kanssa (ks. muut P-gp:hen liittyvät viittaukset kohdassa 4.5).
- *P-gp:n substraattit tai heikot estäjät*
Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simetidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suureni 50 %. Koe-eläimillä P-gp:n on osoitettu olevan pääasiallinen aliskireenin hyötyosuutta määräävä tekijä. P-gp:n indusoijat (makikuisma, rifampisiini) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta.

- *Orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät:*

Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneita kuljettavien polypeptidien substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. kohta Greippimehu).

Tiedot amlodipiinin interaktioista

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus amlodipiiniin

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

- *CYP3A4 -estäjät*

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

- *CYP3A4-indusioijat*

CYP3A4:n induktoreiden vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoa. CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikainen käyttö saattaa pienentää amlodipiinin pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä amlodipiinia yhdessä CYP3A4:n induktoreiden kanssa.

- *Greippimehu*

Amlodipiinin antoa greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

- *Dantroleeni (infuusio)*

Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiotähtiä ja kardiiovärinäitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.

Amlodipiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

- Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus lisää muiden antihypertensiivisten lääkevalmisteiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.
- Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77%:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.

Ei yhteisvaikutuksia

- Kliinisissä tutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin tai siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

Lisätietoa hydroklooritiatsidin yhteisvaikutuksista

Seuraavilla lääkevalmisteilla voi olla yhteisvaikutuksia tiatsididiureettien kanssa, jos niitä käytetään samanaikaisesti:

Ei suositeltavaa

- *Litium*

Tiatsidit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, joten hydroklooritiatsidin käyttö saattaa suurentaa litiumtoksisuuden riskiä. Litiumin ja hydroklooritiatsidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumarvojen huolellinen seuranta samanaikaisen käytön aikana on suositeltavaa.

Yhteiskäytössä noudatettava varovaisuutta

- *Alkoholi, barbituraatit tai narkoottiset aineet*

Tiatsididiureettien yhteiskäyttö muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (esim. aineet, jotka vähentävät keskushermoston sympaattista aktiivisuutta tai jotka aiheuttavat suoraa vasodilataatiota) voi vahvistaa ortostaattista hypotensiota.

- *Amantadiini*

Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

- *Diabeteslääkkeet (esim. insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)*

Tiatsidit voivat muuttaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4). Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin.

- *Antikolinergiset aineet ja muut suoliston motiliteettiin vaikuttavat lääkevalmisteet*

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Käänteisesti oletetaan, että prokineettiset aineet, kuten sisapriili, voivat pienentää tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.

- *Kihtilääkkeet*

Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa. Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.

- *Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa*

Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, erityisesti ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja joidenkin antipsykoottien kanssa.

- *Seerumin natriumpitoisuuteen vaikuttavat lääkeaineet*

Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä sellaisten lääkeaineiden kuten antidepressanttien, antipsykoottien, anti-epileptisten aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

- *Beetasalpaajat ja diatsoksidi*

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

- *Ioninvaihtajaresiinit*

Kolestyramiini tai kolestipoli vähentää tiatsididiureettien, mukaanlukien hydroklooritiatsidin, imeytymistä. Tämän johdosta tiatsididiureettien teho saattaa jäädä alle terapeutin vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annostelun porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoisi interaktion.

- *D-vitamiini ja kalsiumsuolat*

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalsemiaan potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemiaa (esim. lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, maligniteetin tai D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

- *Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit*

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat luustolihasrelaksanttien, kuten kurarejohdosten vaikutusta.

- *Sytotoksiset aineet*

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosfamidin, metotreksaatin) erittymistä munuaisteitse ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

- *Digoksiini tai muut digitaalisglykosidit*

Tiatsidien aiheuttama hypokalemia tai hypomagnesemia edistää digitaalisen aiheuttamien sydämen rytmihäiriöiden kehittymistä (ks. kohta 4.4).

- *Metyylidopa*

Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiaa potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti hydroklooritiatsidia ja metyyliidopaa.

- *Jodipitoiset varjoaineet*

Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.

- *Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini)*

Hydroklooritiatsidi voi pienentää vastetta vasoaktiivisille amiineille kuten noradrenaliinille. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma eikä se estä niiden käyttöä.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy miehille ja naisille

Rasitrio-valmistetta määräävien terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava hedelmällisessä iässä oleville naisille mahdollisista raskaudenaikaisista riskeistä. Siirtyminen sopivaan vaihtoehtoiseen verenpainelääkitykseen tulee tehdä ennen suunniteltua raskautta, sillä raskautta suunnittelevien naisten ei pidä käyttää Rasitrio-lääkettä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireeni-käytöstä raskaana oleville naisille. Aliskireeni ei ollut teratogeeninen rotilla eikä koirilla (ks. kohta 5.3). Muihin suoraan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttaviin lääkeaineisiin voi liittyä vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. Kuten muitakaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään suoraan vaikuttavia lääkkeitä, myöskään aliskireenia ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, ja lääke on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Amlodipiinin turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu ihmisellä. Lisääntymistutkimukset rotilla eivät antaneet viitteitä toksisuudesta lukuun ottamatta viivästyneitä ja pidentyneitä synnytyksiä 50 kertaa ihmiselle suositeltua maksimiannosta suuremmilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Raskauden aikainen käyttö on suositeltavaa ainoastaan kun ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja kun sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Rasitrio-valmistetta ei pidä käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Rasitrio on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Jos raskaus todetaan meneillään olevan hoidon aikana, Rasitriion käyttö tulee lopettaa mahdollisimman pian.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö aliskireeni ja/tai amlodipiini ihmisen rintamaitoon. Aliskireeni erittyi imettävien rottien maitoon.

Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa.

Rasitrio-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Rasitrio-hoitoa käytetään imetyksaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä.

Hedelmällisyys

Rasitriion käyttöön liittyvät kliiniset tiedot hedelmällisyydestä puuttuvat.

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Rottien hedelmällisyydessä ei todettu muutoksia aliskireeniannosin aina 250 mg/kg/vrk saakka ja hydroklooritiatsidiannosin aina 4 mg/kg/vrk saakka (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin pidettävä mielessä, että Rasitrio- valmisteen käytön aikana voi toisinaan esiintyä huimausta tai väsymystä.

Amlodipiinillä voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos amlodipiinia käyttävät potilaat kärsivät huimauksesta, uneliaisuudesta, päänsärystä, väsymyksestä tai pahoinvoinnista, reaktiokyky voi olla heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmähoito

Alla esitetty Rasitriion turvallisuusprofiili perustuu Rasitriolla suoritettuihin kliinisiin tutkimuksiin sekä yksittäisten komponenttien, aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin, tunnettuihin turvallisuusprofileihin. Turvallisuustiedot Rasitriion käytöstä 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla ovat rajalliset.

Rasitrio-hoidon yhteydessä havaitut yleisimmät haittavaikutukset ovat hypotensio ja huimaus. Rasitrio-yhdistelmävalmisteen yksittäisillä lääkeaineilla (aliskireenilla, amlodipiinilla ja

hydroklooritiatsidilla) raportoituja, ja omissa taulukoissaan lueteltuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Rasitrion käytön yhteydessä.

Taulukko haittavaikutuksista:

Aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti, ja ne esitetään siten, että yleisin haittavaikutus mainitaan ensin: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Rasitrion- valmistetta koskevat tiedot

Hermosto	
Yleinen	Huimaus
Verisuonisto	
Yleinen	Hypotensio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Perifeerinen ödeema

Perifeerinen ödeema on tunnettu, annoksesta riippuvainen amlodipiinin haittavaikutus, ja sitä on raportoitu myös aliskireenin käytön yhteydessä markkinoille tulon jälkeen. Lyhytaikaisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin kahta vaikuttavaa ainetta sisältäviä yhdistelmäkontrollivalmisteita, perifeerisen ödeeman ilmaantuvuus Rasitrion käytön yhteydessä oli 7,1 %, kun vastaava luku aliskireeni/amlodipiini -yhdistelmällä oli 8,0 %, amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmällä 4,1 % ja aliskireeni/hydroklooritiatsidi -yhdistelmällä 2,0 %

Minkä tahansa hypotensioon mahdollisesti liittyvän haittavaikutuksen ilmaantuvuus lyhytaikaisessa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa oli Rasitrion osalta 4,9 % ja yhdistelmävalmisteiden osalta $\leq 3,7$ %. Ilmaantuvuus ≥ 65 -vuotiailla potilailla oli 10,2 % Rasitrionilla ja $\leq 5,4$ % yhdistelmävalmisteilla.

Yksittäisiä lääkeaineita koskevat lisätiedot

Jollakin yhdistelmävalmisteen sisältämästä kolmesta yksittäisestä lääkeaineesta aikaisemmin raportoituja muita haittavaikutuksia voi ilmetä Rasitrion käytön yhteydessä, vaikkei niitä olisikaan kliinisissä tutkimuksissa todettu.

Aliskireeni

Vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat anafylaktiset reaktiot ja angioödeema, joita on raportoitu lääkkeen markkinoille tulon jälkeen frekvenssillä ”harvinainen” (esiintyvät harvemmin kuin kerran 1 000 potilasta kohden). Yleisin haittavaikutus on ripuli.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko:

Tunnetut aliskireenin haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa käyttäen samaa luokittelua kuin aiemmin kiinteällä yhdistelmävalmisteella.

Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyysoireet
Sydän	Yleinen	Heitehuimaus
	Melko harvinainen	Sydämentykytys, perifeerinen ödeema
Verisuonisto	Melko harvinainen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli
Maksa ja sappi	Tuntematon	Maksan toimintahäiriö*, keltaisuus, hepatiitti, maksan vajaatoiminta**
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja suun limakalvon reaktiot, ihottuma, kutina, nokkosihottuma
	Harvinainen	Angioödeema, eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö
Tutkimukset	Yleinen	Hyperkalemia
	Melko harvinainen	Maksaentsyymipitoisuuksien nousu
	Harvinainen	Hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku, veren kreatiniinipitoisuuden nousu

*Yksittäisiä tapauksia maksan toimintahäiriöistä, joissa kliinisiä oireita ja laboratoriolöydöksiä merkittävästä maksan vajaatoiminnasta.

**Mukaan lukien äkillinen ja voimakasoireinen maksan vajaatoimintatapaus, joka raportoitiin markkinoille tulon jälkeen ja jossa syytä ei voida sulkea pois.

Tiettyjen häiritsevien vaikutusten kuvaukset:

Aliskireenihoidon aikana on ilmennyt yliherkkyysoireita mukaan lukien anafylaktisia reaktioita ja angioödeemaa.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödeemaa ja yliherkkyysoireita ilmeni harvoin aliskireenihoidon aikana, ja sen ilmaantuvuus oli verrattavissa lumehoitoon ja vertailuvalmisteeseen.

Angioödeematapauksia tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävät lääkkeet (ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeematapauksia sekä angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia on käytetty yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa.

Yliherkkyysoireita (anafylaktiset reaktiot mukaan lukien) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Minkä tahansa yliherkkyysoireen/angioödeeman viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitystai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, huimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmeni osana yliherkkyysoireita.

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4).

Tutkimukset: Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aliskireeniin liittyi melko harvinaisissa tapauksissa tavanomaisten laboratorikokeiden tulosten kliinisesti merkittäviä muutoksia. Verenpainetauti sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aliskireeni ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia kokonaiskolesteroliarvoihin, HDL-kolesteroliarvoihin, triglyseridien paastoarvoihin, glukoosin tai virtsahapon paastoarvoihin.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Tällainen vaikutus on havaittu myös muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumpitoisuus: Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Pediatriset potilaat: Aliskireenihoitoa tutkittiin farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:llä 6-17-vuotiaalla hypertensiota sairastavalla lapsella. Tutkimuksesta saadun rajallisen turvallisuustiedon perusteella haittavaikutusten yleisyyden, laadun ja vakavuuden odotetaan olevan vastaava kuin aikuisilla, joilla on korkea verenpaine. Kuten myös muilla RAA-järjestelmän estäjillä, päänsärky on yleinen haittavaikutus lapsilla, joita hoidetaan aliskireenillä.

Amlodipiini

Veri ja imukudos	
Hyvin harvinainen	Leukopenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinainen	Allergiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin harvinainen	Hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen	Unettomuus, mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistus), masennus
Harvinainen	Sekavuus
Hermosto	
Yleinen	Uneliaisuus, päänsärky (erityisesti hoidon alussa)
Melko harvinainen	Vapina, makuhäiriöt, pyörtyminen, tunnottomuus, parestesia
Hyvin harvinainen	Hypertonia, perifeerinen neuropatia
Silmät	
Melko harvinainen	Näköhäiriöt (mukaan lukien kahtena näkeminen)
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Tinnitus

Sydän	
Yleinen	Sydämentykytys
Hyvin harvinainen	Sydäninfarkti, rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä)
Verisuonisto	
Yleinen	Punastuminen
Hyvin harvinainen	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	Hengenahdistus, nuha
Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Vatsakivut, pahoinvointi
Melko harvinainen	Oksentelu, dyspepsia, muutokset suolen toiminnassa (mukaan lukien ripuli ja ummetus), suun kuivuminen
Hyvin harvinainen	Pankreatiitti, gastriitti, ienhyperplasia
Maksa ja sappi	
Hyvin harvinainen	Hepatiitti, keltaisuus, maksaentsyymiarvojen suureneminen (yleensä yhteydessä kolestaasiin)
Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinainen	Kaljuuntuminen, purppura, ihon vaalehtuminen, liukahikoilu, kutina, ihottumat, eksanteema
Hyvin harvinainen	Angioödeema, <i>erythema multiforme</i> , urtikaria, hilseilevä dermatiitti, Stevens-Johnsonin syndrooma, Quincken ödeema, valoherkkyys
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	Nilkkojen turvotus
Melko harvinainen	Nivelkivut, lihaskivut, lihaskouristukset, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen	Virtsaamishäiriöt, nokturia, tiheävirtsaus
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	Impotenssi, gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Turvotus, uupumus
Melko harvinainen	Rintakipu, voimattomuus, kipu, huonovointisuus
Tutkimukset	
Melko harvinainen	Painon nousu, painon lasku

Poikkeuksellisia tapauksina on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidia on määrätty laajasti useiden vuosien ajan ja toistuvasti suuremmilla annoksilla kuin mitä Rasitrio sisältää. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu pelkästään tiatsididiureetteja käyttävillä potilailla, mukaan lukien hydroklooritiatsidi:

Veri ja imukudos	
Harvinainen	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa
Hyvin harvinainen	Agranulosytoosi, luuydinlama, hemolyyttinen anemia, leukopenia
Tuntematon	Aplastinen anemia
Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinainen	Yliherkkyys
Aineenvaihdusta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Hypokalemia
Yleinen	Hyperurikemia, hypomagnesemia, hyponatremia
Harvinainen	Hyperkalsemia, hyperglykemia, diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen
Hyvin harvinainen	Hypokloreeminen alkaloosi
Psykkiset häiriöt	
Harvinainen	Masentuneisuus, unihäiriöt
Hermosto	
Harvinainen	Huimaus, päänsärky, parestesiat
Silmät	
Harvinainen	Näön heikkeneminen
Tuntematon	Akuutti ahdaskulmaglaukooma
Sydän	
Harvinainen	Sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	
Yleinen	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin harvinainen	Hengitysvaikeus (mm. pneumoniitti ja keuhkoedeema)
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Ruokahalun väheneminen, lievä pahoinvointi ja oksentelu
Harvinainen	Epämiellyttävä tunne vatsassa, ummetus, ripuli
Hyvin harvinainen	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	
Harvinainen	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot
Harvinainen	Valoyliherkkyysreaktiot
Hyvin harvinainen	Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihosta, ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen, nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Tuntematon	Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon	Munuaisten toimintahäiriö, äkillinen munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen	Impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Tuntematon	Astenia, kuume
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousu
Harvinainen	Glukoosivirtsaisuus

4.9 Yliannostus

Oireet

Rasitriion yliannos ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, sillä aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä alentaa verenpainetta.

Aliskireeniyliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, joka liittyy aliskireenin verenpainetta alentavaan vaikutukseen.

Amlodipiinin osalta, käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että runsas yliannostus saattaa johtaa laajamittaiseen perifeeriseen vasodilataatioon ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa amlodipiinilla on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota, josta on saattanut olla seurauksena jopa fataali sokki.

Hydroklooritiatsidiyliannoksen yhteydessä esiintyy liiallisen voimakkaasta diureesista johtuvaa elektrolyyttivajaausta (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja nestehukkaa. Yliannoksen yleisimpiä oireita ja merkkejä ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihas-spasmeja ja/tai johtaa sydämen rytmihäiriöiden pahenemiseen, jos potilas käyttää samanaikaisesti digitalisglykosideja tai tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä.

Hoito

Jos potilaalla Rasitrio-yliannostuksen yhteydessä ilmenee oireista hypotensiota, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava.

Amlodipiinin yliannostuksesta johtuva kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii kardiovaskulaarijärjestelmän tukemista (sydämen ja keuhkojen toiminnan seuranta, raajojen kohoasento sekä kiertävän nestevolyymien ja virtsan määrän tarkkailu).

Vasokonstriktorista voi olla apua verisuonten tonuksen ja verenpaineen palauttamisessa, ellei tämän käytölle ole vasta-aihetta. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi olla hyödyllinen kumotessaan kalsiumkanavan salpaajien vaikutuksia.

Vatsahuuhtelu voi olla hyödyksi joissakin tapauksissa. On osoitettu, että aktiivihiiilen antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa 10 mg:n amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa amlodipiinin imeytymistä.

Amlodipiinin sitoutuessa runsaasti proteiineihin, dialyysihoidon ei odoteta olevan hyödyksi.

Hemodialyysihoidon saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritettussa tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen (< 2 % oraalista puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoidon ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeaineet; reniinestäjät; ATC-koodi: C09XA54

Rasitriossa on kolme verenpainetta alentavaa vaikuttavaa ainetta, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista hypertensiota: aliskireeni, joka kuuluu suoriin reniinestäjiin; amlodipiini, joka kuuluu kalsiumkanavan salpaajiin; sekä hydroklooritiatsidi, joka kuuluu tiatsididiureetteihin. Kaikkien näiden vaikuttavien aineiden yhdistetyt vaikutukset reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estoon, kalsiumkanavasalpaajavälitteiseen vasodilataatioon ja

natriumkloridin erittymiseen johtavat tehokkaampaan verenpaineen alenemiseen kuin mihin vastaavilla kahden lääkeaineen kombinaatioilla päästään.

Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmä

Verenpainepotilailla kerran vuorokaudessa annettu Rasitrio aikaansai kliinisesti merkitsevän, sekä systolista että diastolista verenpainetta alentavan vaikutuksen, joka säilyi koko 24 tunnin annosvälin ajan. Rasitriion tehokkaammin verenpainetta alentava vaikutus verrattuna vastaaviin kahden lääkeaineen kombinaatioihin oli nähtävissä jokaisena tuntina, ja myös varhaisina aamun tunteina (todettiin ympäri vuorokauden käytössä olleen ambulatoisen verenpaine seurannan avulla).

Rasitriion vaikutuksia selvitettiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa 1 181 potilaalla, joista lähtötilanteessa 773:n sairaus luokiteltiin kohtalaiseksi hypertensioksi (istuen mitattu systolinen verenpaine keskimäärin 160 - 180 mmHg) ja 408:n sairaus vaikeaksi hypertensioksi (istuen mitattu systolinen verenpaine keskimäärin > 180 mmHg). Suuri osa potilaista oli ylipainoisia (49 %) ja yli 14 %:lla koko tutkimuspopulaation potilaista oli diabetes. Tutkimuksen ensimmäisten neljän viikon ajan potilaat saivat joko aliskireenin/amlodipiinin/hydroklooritiatsidin (HCTZ) kolmoisyhdistelmää annoksella 150/5/12,5 mg (n = 308) tai aliskireenin/HCTZ:n (annoksella 150/12,5 mg; n = 295), aliskireenin/amlodipiinin (annoksella 150/5 mg; n = 282) tai amlodipiinin/HCTZ:n (annoksella 5/12,5 mg; n = 295) kaksoisyhdistelmää. Neljän viikon jälkeen kaikkien potilaiden annokset nostettiin suurempiin annoksiin neljän viikon kaksoissokkoutettua jatkojaksoa varten siten, että aliskireenin/amlodipiinin/HCTZ:n annokseksi tuli 300/10/25 mg, aliskireenin/HCTZ:n annokseksi 300/25 mg, aliskireenin/amlodipiinin annokseksi 300/10 mg ja amlodipiinin/HCTZ:n annokseksi 10/25 mg.

Tässä tutkimuksessa Rasitrio annostasolla 300/10/25 mg aikaansai kohtalaista - vaikeaa hypertensiota sairastavilla potilailla tilastollisesti merkitsevän, 37,9/20,6 mmHg:n verenpaineen (systolisen/diastolisen) alenemisen lähtötasosta verrattuna kaksoisyhdistelmiin. Vastaavat luvut aliskireenin/amlodipiinin yhdistelmällä (300/10 mg) oli 31,4/18,0 mmHg, aliskireenin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (300/25 mg) oli 28,0/14,3 mmHg ja amlodipiinin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (10/25 mg) oli 30,8/17,0 mmHg. Vaikeaa hypertensiota (systolinen verenpaine \geq 180 mmHg) sairastavilla potilailla verenpaineen aleneminen lähtötasosta oli 49,5/22,5 mmHg Rasitriolla, kun vastaavat alenemat kaksoisyhdistelmillä olivat 38,1/17,6 mmHg aliskireenillä/amlodipiinilla (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg aliskireenillä/hydroklooritiatsidilla (300/25 mg) ja 39,9/17,8 mmHg amlodipiinilla/hydroklooritiatsidilla (10/25 mg). 588 potilaan alaryhmässä, jossa yli 65-vuotiaat olivat hyvin vähäisesti edustettuna ja yli 75-vuotiaita oli tätäkin vähemmän, aliskireenin/amlodipiinin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (300/10/25 mg) aikaansaatiin 39,7/21,1 mmHg:n systolisen/diastolisen verenpaineen lasku, kun vastaavat luvut olivat 31,3/18,74 mmHg aliskireenin/amlodipiinin yhdistelmällä (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg aliskireenin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (300/25 mg) ja 29,2/16,4 mmHg amlodipiinin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (10/25 mg) (alaryhmä koostui potilaista, joilla ei ollut poikkeavia verenpainelukemia eli systolisen verenpaineen mittausarvot eivät vaihdelleet \geq 10 mmHg seurannan alussa eikä myöskään sen loppuessa). Rasitriion teho oli havaittavissa jo niin varhain kuin yhden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Kohtalaista - vaikeaa hypertensiota sairastavilla potilailla lääkkeen verenpainetta alentava vaikutus oli potilaan iästä, sukupuolesta, rodusta, painoindeksistä ja ylipainoon liittyvistä sairaustiloista (metabolinen oireyhtymä ja diabetes) riippumaton.

Rasitriohoitoon liittyi merkittävää plasman reniiniaktiivisuuden vähenemistä (PRA -34 %) verrattuna lähtötasoon, kun amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin kaksoisyhdistelmä puolestaan lisäsi plasman reniiniaktiivisuutta (+170 %). PRA-vaikutuksen eron kliinistä merkitystä ei toistaiseksi tunneta.

Eräässä 28 - 54 viikkoa kestäneessä, avoimessa turvallisuustutkimuksessa teho oli tutkimuksen toissijaisena päätemuuttujana. Tässä tutkimuksessa Rasitrio annoksella 300/10/25 mg aikaansai keskimäärin 37,3/21,8 mmHg:n (systolinen/diastolinen) verenpaineen alenemisen 28 - 54 hoitoviikon

kuluessa. Rasitrion tehon todettiin säilyneen vuoden kestäneen hoidon ajan ilman minkäänlaisia merkkejä tehon heikkenemisestä.

Satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa, 36 viikkoa kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa iäkkäillä potilailla, joiden verenpainetta ei oltu saatu kontrolliin aliskireenin/HCTZ:n 300/25 mg:n yhdistelmällä (systolinen verenpaine \geq 140 mmHg), todettiin kliinisesti merkittävää verenpaineen lisälaskua viikon 36 päätepisteessä sellaisilla potilailla, jotka saivat Rasitrio-valmistetta annoksella 300/10/25 mg (istuen mitatusta keskimääräisestä systolisen verenpaineen/diastolisen verenpaineen 15,0/8,6 mmHg:n alenemasta viikolla 22 päästiin 30,8/14,1 mmHg:n alenemaan viikon 36 päätepisteessä).

Tähän mennessä loppuun viedyissä tutkimuksissa yli 1 155 potilasta ovat saaneet Rasitrioa, joista 182 potilasta ovat saaneet kyseistä lääkettä vuoden tai sitä pidemmän jakson ajan. Näissä tutkimuksissa Rasitrio-hoito oli hyvin siedetty aina 300 mg/10 mg/25 mg:n annoksiin saakka, ja haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus vastasi hypotensiota lukuun ottamatta haittavaikutusten ilmaantuvuutta vastaavilla kaksoislääkeyhdistelmillä. Lyhytaikaisessa kontrolloidussa tutkimuksessa minkä tahansa hypotensioon mahdollisesti liittyvän haittavaikutuksen ilmaantuvuus oli 4,9 % Rasitriolla, kun vastaava luku kaksoisyhdistelmillä oli \leq 3,7 %. Vähintään 65 vuotta täyttäneillä potilailla ilmaantuvuus oli 10,2 % Rasitriolla, kun vastaava luku kaksoisyhdistelmillä oli \leq 5,4 %.

Haittavaikutusten osalta ei nähty minkäänlaisia viitteitä siitä, että potilaan sukupuoli, ikä (oireista hypotensiota lukuun ottamatta), painoindeksi, rotu tai etninen tausta vaikuttaisivat ilmaantuvuuteen. Haittavaikutukset ovat yleisesti ottaen olleet lieviä ja luonteeltaan ohimeneviä. Yli 75-vuotiaita potilaita ja muita merkittäviä kardiovaskulaarisia sairauksia potevia potilaita koskevaa turvallisuusdataa on vain hyvin rajallisesti. Potilaan kokema kliininen haittavaikutus johti hoidon keskeyttämiseen 3,6 %:lla Rasitrioa saaneista potilaista, kun vastaavat luvut kaksoisyhdistelmillä olivat 2,4 % aliskireenilla/amlodipiinilla, 0,7 % aliskireenilla/hydroklooritiatsidilla ja 2,7 % amlodipiinilla/hydroklooritiatsidilla.

Aliskireeni

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää sen aktivaatiokohdassa reniiniensyymiä estämällä ja estää siten angiotensinogeenin muuntumisen angiotensiini I:ksi ja pienentää angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuuksia. Kun muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävät lääkevalmisteet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) aiheuttavat kompensoivan plasman reniiniaktiivisuuden (plasma renin activity, PRA) lisääntymisen, aliskireenihoito vähentää sitä verenpainetauti sairastavilla noin 50 - 80 prosentilla. Samankaltaista vähenemistä havaittiin, kun aliskireeni yhdistettiin muihin verenpainelääkkeisiin. Plasman reniiniaktiivisuuteen vaikuttavien erojen klinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Hypertensio

Aliskireenin antaminen hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa annoksina 150 mg ja 300 mg sai aikaan sekä systolisen että diastolisen verenpaineen annosriippuvaisen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun), jolloin diastolisen vasteen huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välinen suhde oli 300 mg:n annoksella enintään 98 %. 85 - 90 % suurimmasta verenpainetta alentavasta tehosta havaittiin 2 viikon kuluttua. Verenpainetta alentava teho jatkui pitkäkestoisen hoidon ajan ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Aliskireenia on tutkittu 1 864:llä iältään 65-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla ja 426:lla iältään 75-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla.

Aliskireenilla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa on osoitettu verenpainetta alentava vaikutus, joka on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin, myös ACE:n estäjiin ja angiotensiinireseptorin salpaajiin. Diureetteihin (hydroklooritiatsidiin) verrattuna aliskireenin 300 mg:n annos alensi

systolista/diastolista verenpainetta 17,0/12,3 mmHg verrattuna verenpaineen alenemiseen 14,4/10,5 mmHg 12 viikon mittaisen 25 mg annoksella toteutetun hydroklooritiatsidihoidon jälkeen.

Tutkimuksia yhdistelmähoitolla on tehty aliskireenin ja diureetti hydroklooritiatsidin, kalsiumkanavan salpaaja amlodipiinin ja beetasalpaaja atenololin kanssa. Nämä yhdistelmät olivat hyvin siedettyjä. Aliskireeni yhdistettynä hydroklooritiatsidiin osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen.

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireenia 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatsidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen verenpaineen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyden oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriilia (14,2 %) kuin aliskireenia (4,4 %) saaneilla potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 % ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä, vähintään 65 vuotta täyttänyttä geriatrasta potilasta ja vähintään 75 vuotta täyttänyttä geriatrasta potilasta (30 %), aliskireeniannoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen lasku (systolisen ja diastolisen) lumelääkkeeseen verrattuna. 300 mg aliskireeniannoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeniannoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä kaikenikäisillä vanhuksilla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei ole ollut näyttöä ensimmäisen annoksen hypotensiosta, eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Komplisoitumatonta verenpainetautiä sairastavilla pelkkää aliskireenihoitoa saaneilla potilailla esiintyi liiallista hypotensiota melko harvoin (0,1 %). Hypotensio oli myös melko harvinaista (< 1 %) yhdistelmähoitossa muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden viikkojen aikana, mutta rebound-ilmiöstä verenpaineeseen tai plasman reniiniaktiivisuuteen ei ollut näyttöä.

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireenillä peruslääkityksen lisänä ei havaittu muutoksia kammion uudelleen muotoutumisessa (remodelling) verrattuna lumelääkkeeseen kun sitä mitattiin vasemman kammion loppusystolisena tilavuutena.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvausten ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireenia, esiintyi merkitsevästi enemmän hyperkalemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyjä arvioitiin kakkoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyypin 2 diabetestä ja kroonista munuaissairautta (todettu protenuria ja/tai $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaishyötykomplikaatiot.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymiin estäjä tai angiotensiini II reseptorin

salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötynneet aliskireenihoidosta. Tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,11 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95 % luottamusväli: 1,00, 1,23, 2-suuntainen $p=0,05$). Lisäksi haittatapahtumien määrän havaittiin olleen suurempi aliskireenia saaneilla potilailla lumeryhmään verrattuna (37,9 % vs 30,2 %). Erityisesti munuaistoiminnan häiriöiden (14,0 % vs 12,1 %), hyperkalemian (38,9 % vs 28,8 %), hypotensioon liittyvien tapahtumien (19,7 % vs 16,2 %) ja todettujen aivohalvaus-päätetapahtumien (3,4 % vs 2,6 %) ilmaantuvuus oli lisääntynyt. Aivohalvausten määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Aliskireenin vaikutuksista sydän- ja verisuonitauteihin liittyvään kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei tällä hetkellä ole tietoa.

Pitkäaikaisesta tehosta aliskireenillä hoidetuilla sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa (ks. kohta 4.4).

Sydämen elektrofysiologia

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääke- ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin standardi- ja Holter-elektrokardiografiaa, ei raportoitu vaikutusta QT-ajaan.

Amlodipiini

Rasitron amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole.

Sydänlihaksen ja verenkiertoelimistön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkittävästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Kuten muillakin kalsiuminestäjillä, myös amlodipiinilla hoidetuilla potilailla, joilla on normaali kammion toiminta, sydämen toiminnan hemodynaamiset mittaukset levossa ja rasituksessa (tai tahdistuksessa) ovat yleensä osoittaneet pientä sydänindeksin nousua ilman mainittavia vaikutuksia dP/dt -arvoihin tai vasemman kammion loppudiasistoliseen paineeseen tai volyyymiin. Hemodynaamisissa tutkimuksissa amlodipiini ei ole vaikuttanut negatiivisesti lihassupistuksen voimaan, kun sitä on annettu terapeuttisia annoksia hyväkuntoisille eläimille ja ihmisille, ihmisille jopa samaan aikaan beetasalpaajien kanssa.

Amlodipiini ei muuta hyväkuntoisten eläinten eikä ihmisten sinussolmukkeiden toimintoja eikä eteiskammiojohtumista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa amlodipiinia annettiin yhdessä beetasalpaajien kanssa angina pectoris- tai verenpainepotilaille, ei havaittu EKG-muutoksia.

Amlodipiinilla on todettu edullisia vaikutuksia kroonista stabiilia angina pectorista, vasospastista anginaa ja angiografisesti todennettua sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kalsiumkanavan salpaajia, mukaan lukien amlodipiinia, on käytettävä varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska ne voivat suurentaa kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Hypertensiiviset potilaat

Uudempien hoitovaihtoehtojen, eli 2,5 - 10 mg/vrk amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) sekä 10 - 40 mg/vrk lisinopriilin (ACE:n estäjä), vertailemiseksi tiatsididiureetti klooritalidoniin (12,5 - 25 mg/vrk) ensilinjan hoitona lievän tai keskivaikean hypertension hoidossa tehtiin satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus ”Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT).

Yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta satunnaistettiin, ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuoden ajan. Näillä potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin lisäriskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kuukautta ennen tutkimukseen ottoa) tai jokin toinen ateroskleroottinen kardiovaskulaarisairaus (yhteensä 51,5 %), tyyppi 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 35 mg/dl tai < 0,906 mmol/l (11,6 %), EKG:n tai kaikukuvauksen avulla todettu vasemman kammion hypertrofia (20,9 %), tupakointi (21,9 %).

Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli sepelvaltimotautikuolemien ja ei-fataalien sydäninfarktien yhdistelmä. Ensisijaisessa päätemuuttujassa ei ollut merkittävää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä: riskisuhde (RR) oli 0,98 %; 95 %:n luottamusväli 0,90 - 1,07 ja $p = 0,65$. Sekundaaristen päätemuuttujien osalta sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (yhdistetyn kardiovaskulaarisen päätemuuttujan osatekijä) oli merkittävästi suurempaa amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs 7,7 %, $RR = 1,28$; 95 %:n luottamusväli 1,25 - 1,52 ja $p < 0,001$). Kokonaiskuolleisuudessa ei kuitenkaan todettu merkittävää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä; $RR = 0,96$; 95 %:n luottamusväli 0,89 - 1,02, $p = 0,20$.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaalissa kiemuratiehyessä. Munuaiskuoressa on osoitettu olevan suuriaffiniteetisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaalissa kiemuratiehyessä. Tiatsididiureetit vaikuttavat kilpailemalla Cl^- -sitoutumiskohdasta ja estämällä siten Na^+Cl^- -kotransportterin toimintaa. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisimeytymismekanismeihin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin eritystä yhä suurena määrinä) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityks lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumarvot pienenevät.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Rasitriion käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa essentiaalisen hypertension osalta (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmä

Suun kautta otettavaksi tarkoitettuna, tablettimuotoisen, aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia sisältävän kiinteän kombinaatiovalmisteen annostelun jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 1 - 2 tunnissa, amlodipiinin huippupitoisuus 8 tunnissa ja hydroklooritiatsidin huippupitoisuus 2 - 3 tunnissa. Aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin imeytymisnopeudet ja imeytyneet lääkeainemäärät olivat vastaavat kuin otettaessa kyseisiä lääkkeitä erillisinä lääkevalmisteina.

Ruokailun vaikutusta selvittäneessä tutkimuksessa, jossa potilaat ottivat 300/10/25 mg:n yhdistelmätabletin yhdessä vakioituneen runsasrasvaisen aterian kanssa, todettiin ruokailun hidastavan aliskireenin imeytymistä ja vähentävän yhdistelmävalmisteesta imeytyvän lääkeaineen määrää saman

verran kuin aliskireenimonoterapiainkin yhteydessä. Ruokailulla ei ollut vaikutusta kiinteän yhdistelmävalmisteen sisältämän amlodipiinin eikä hydroklooritiatsidin farmakokinetiikkaan.

Aliskireeni

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuneen imeytymisen jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 - 3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2 - 3 %.

Runsasrasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta (C_{max}) 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Vakaassa tilassa vähärasvaiset ateriat pienentävät plasman huippupitoisuutta (C_{max}) 76 % ja AUC_{0-tau} -arvoa 67 % hypertensiopotilailla. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5 - 7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti suonten ulkopuoliseen tilaan.

Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47 - 51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli: 34 - 41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana kanta-aineena ulosteeseen (78 %). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Metabolia tapahtuu CYP3A4-välitteisesti. Noin 0,6 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen suurenemiseen nähdyn suhteessa enemmän. 75 - 600 mg suuruisen kerta-annoksen jälkeen annoksen kaksinkertaistaminen suurentaa AUC-arvon noin 2,3-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,6-kertaiseksi. Vakaassa tilassa non-lineaarisuus saattaa olla vielä selkeämpi. Annossuhteen lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavien mekanismeja ei ole tunnistettu. Eräs mahdollinen mekanismi on transportterien saturoituminen imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisen puhdistumareitin varrella.

Pediatriset potilaat

Aliskireenihoidon farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:lle hypertensiota sairastavalle potilaalle (ikä 6-17 vuotta) annettiin päivittäin 2 mg/kg tai 6 mg/kg aliskireenia rakeina (3,125 mg/tabletti). Farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Tutkimuksesta saatu tieto ei viitannut, että iällä, painolla tai sukupuolella olisi merkittävää vaikutusta aliskireenin systeemiseen altistumiseen (ks. kohta 4.2).

Amlodipiini

Imeytyminen

Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6 - 12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 64 - 80 %. Ruuan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrassa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, ja 10 % kanta-aineesta sekä 60 % metaboliiteista erittyy virtsaan.

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30 - 50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7 - 8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen.

Lineaarisuus

Amlodipiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka terapeuttisella annosvälillä 5 - 10 mg.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti (t_{\max} noin 2 h).

Ruokailulla on vähäinen kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymiselle, jos sitäkään. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on 4 - 8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40 - 70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin kolminkertainen verrattuna plasman pitoisuuksiin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä pääosin muuttumattomana. Hydroklooritiatsidin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä ja kumuloituminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoituu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

Lineaarisuus

Hoitoannoksia käytettäessä lääkkeen keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen.

Erityispopulaatioryhmät

Potilaan sukupuolesta, iästä, painoindeksiästä ja etnisestä taustasta riippumatta Rasitrio on tehokas, kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääkitys aikuispotilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin takia Rasitriion käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on anuria tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3). Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.2).

Aliskireenin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Aliskireenin suhteellinen AUC ja huippupitoisuus vaihtelivat vakaassa tilassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 0,8-kertaisesta kaksinkertaiseen terveisiin potilaisiin nähden kerta-annoksen antamisen jälkeen. Havaitut vaikutukset eivät kuitenkaan korreloineet munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Aliskireenin aloitusannosta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Aliskireenia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annokseen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikassa (C_{\max} muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin.

Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoitoa saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisena, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Kuten lähes yksinomaan munuaisten kautta eliminoituvan lääkeaineen osalta on odotettavissakin, munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa suuresti hydroklooritiatsidin kinetiikkaan. Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvo ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu hydroklooritiatsidin AUC-arvon kolminkertaistuneen. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on todettu AUC:n suurentuneen kahdeksankertaiseksi.

Maksan vajaatoiminta

Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi aliskireenin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Sen vuoksi lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aliskireenihoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa.

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40 - 60 %. Varovaisuutta on siksi noudatettava hoidettaessa maksan vajaatoimintapotilaita.

Geriatriset potilaat

Tietoja Rasitriion aikaansaamasta systeemisestä altistuksesta geriatrisille potilaille ei ole. Kun aliskireenia käytetään yksinään, lääkkeen AUC-arvo on 50 % suurempi geriatrisilla henkilöillä (> 65-vuotiailla) kuin nuorilla henkilöillä. Plasman amlodipiinihuippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika iäkkäillä ja nuorilla potilailla. Amlodipiinin puhdistumalla on taipumus hidastua iän karttuessa, mikä johtaa AUC:n suurentumiseen ja eliminaation puoliintumisajan pitenemiseen geriatrisilla potilailla. Näin ollen suositellaan erityistä varovaisuutta annettaessa Rasitrio-hoitoa 65 vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, ja äärimmäistä varovaisuutta annettaessa Rasitrio-hoitoa 75 vuotiaille ja sitä vanhemmille (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilalla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla. Spesifiset tiedot hydroklooritiatsidin vaikutuksista iäkkäille potilaille puuttuvat.

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Rasitriion farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tämän potilasryhmän osalta. 74 hypertensiivisellä, 1 - 17 vuotiaalla lapsella (joista 34 potilasta oli 6 - 12 vuotiaita ja 28 potilasta 13 - 17 vuotiaita) on suoritettu farmakokineettinen tutkimus, jossa he saivat 1,25 - 20 mg amlodipiinia kerran tai kahdesti päivässä. Tyypillinen suun kautta otetun lääkkeen puhdistuma (CL/F) oli 6 - 12 vuotiailla pojilla 22,5 l/h ja tytöillä 16,4 l/h, sekä 13 - 17 vuotiailla pojilla 27,4 l/h ja tytöillä 21,3 l/h. Lääkkeelle altistumisessa havaittiin suurta vaihtelevuutta yksilöiden välillä. Alle 6-vuotiaiden lasten raportoidut tiedot ovat rajallisia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi- ja aliskireeni/amlodipiini -yhdistelmät

Prekliinisiä toksisuustutkimuksia yksinomaan Rasitrio-valmisteella ei ole suoritettu, sillä tällaiset tutkimukset on jo tehty lääkevalmisteen sisältämien yksittäisten komponenttien osalta.

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi- ja aliskireeni/amlodipiini -yhdistelmien toksisuusprofiilit on selvitetty kattavasti prekliinisissä tutkimuksissa. Molemmat yhdistelmät olivat yleisesti ottaen hyvin siedetyt rotilla. Kaksoisyhdistelmävalmisteilla suoritettujen, 2 ja 13 viikkoa kestäneiden, oraalisella annostelulla suoritettujen toksisuustutkimusten tulokset olivat yhdenmukaiset yksittäisillä lääkeainekomponenteilla suoritettujen tutkimusten tulosten kanssa.

Aliskireeni

Karsinogeenisuutta arvioitiin 2 vuoden mittaisessa tutkimuksessa rotilla ja 6 kuukauden mittaisessa siirtogeenisillä hiirillä toteutetussa tutkimuksessa. Karsinogeenisuutta ei havaittu. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adenokarsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Vaikka aliskireenilla on tunnettu ärsytystä mahdollisesti aiheuttava vaikutus, ihmisellä annoksella 300 mg terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettujen turvallisuusmarginaalien katsottiin olevan asianmukaiset, kun ne olivat 9 - 11-kertaisia ulosteiden pitoisuuksien perusteella ja 6-kertaisia limakalvojen pitoisuuksien perusteella verrattuna annoksella 250 mg/kg/vrk rotilla tehtyyn karsinogeenisuustutkimukseen.

Aliskireenilla ei havaittu mutageenisuustutkimuksissa mutageenisuutta *in vitro* eikä *in vivo*. Tutkimukset käsittivät analyysit *in vitro* bakteeri- ja nisäkässoluissa sekä arvioinnin *in vivo* rotilla.

Aliskireenin lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa ei tullut esiin käyttöä alkioon ja sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta, kun käytetyt annokset olivat enintään 600 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen, syntymää edeltävään kehitykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen ei havaittu rotilla, kun käytetyt annokset olivat enintään 250 mg/kg/vrk. Rotille ja kaniineille annetuilla annoksilla systeeminen altistus oli rotilla 1 - 4 kertaa suurempi ja kaniineilla 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella (300 mg).

Turvallisuusfarmakologiatutkimuksissa ei ilmennyt haitallisia vaikutuksia keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan. Löydökset eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa toistuvaisannoksilla olivat linjassa aliskireenin tunnetun paikallisen ärsytyspotentiaalain ja odotettujen farmakologisten vaikutusten kanssa.

Amlodipiini

Amlodipiinista on runsaasti sekä kluinistä että prekliinistä turvallisuustietoa.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m²] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m²) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermadien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

Hydroklooritiatsidi

Ennen hydroklooritiatsidin käyttöä ihmisellä tehtiin prekliinisiä tutkimuksia, joihin kuului *in vitro* geenitoksisuustestejä ja lisääntymistoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia jyrksijöillä. Hydroklooritiatsidin käytöstä on runsaasti kliinistä tietoa, joka on huomioitu asianmukaisissa kohdissa.

Hydroklooritiatsidilla ei todettu haitallisia vaikutuksia hiirten eikä rottien hedelmällisyyteen (kummankaan sukupuolen osalta), kun näille eläinlajeille annettiin enintään 100 mg/kg/vrk:n ja 4 mg/kg/vrk:n suuruisia lääkeannoksia ravinnon mukana ennen pariutumista ja koko tiineyden ajan. Tällaiset hydroklooritiatsidiannokset vastaavat hiirten osalta 19-kertaista, ja rottien osalta 1,5-kertaista ihmisille suositeltua enimmäisannosta mg/m²:n perusteella laskien (laskelmissa oletusarvona 25 mg:n suun kautta otettava vuorokausiannos ja 60 kg painava potilas).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Povidoni

Magnesiumstearaatti

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli

Talkki

Punainen rautaoksidi (E 172)

Musta rautaoksidi (E 179)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:
2 vuotta

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-läpipainopakkaukset:
2 vuotta

PA/Alu/PVC - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:
18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:

Yksittäispakkaukset, joissa 14, 28, 56, 98 tablettia

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-läpipainopakkaukset:

Yksittäispakkaukset, joissa 30, 90 tablettia

Kerta-annospakkaukset (annoksittain perforoidut läpipainolevyt), joissa 56x1 tablettia

Monikerta-annospakkaukset (annoksittain perforoidut läpipainolevyt), joissa 98x1 tablettia

(2 pakkausta, joissa 49x1 tablettia molemmissa)

PA/Alu/PVC - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:

Yksittäispakkaukset, joissa 14, 28, 56 tablettia

Monipakkaukset, joissa 98 tablettia (2 pakkausta, joissa 49 tablettia molemmissa)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/013-024

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. marraskuuta 2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina), 5 mg amlodipiinia (besilaattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Haalean oranssinruskea, soikea, kupera, viistoreunainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”OIO” ja toiselle puolelle ”NVR”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rasitrio on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon korvaamaan sellaisten aikuispotilaiden aiempi hoito, joiden verenpaine on saatu riittävästi hallintaan käyttämällä yhtä aikaa vastaavia määriä aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia sisältäviä lääkkeitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on yksi Rasitrio-tabletti kerran vuorokaudessa.

Potilaat, jotka käyttävät samaan vuorokaudenaikaan erillisinä tabletteina otettavaa aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia, voivat siirtyä käyttämään vastaavat lääkeainemäärät kiinteänä kombinaationa sisältäviä Rasitrio-tabletteja.

Kiinteää yhdistelmävalmistetta on käytettävä vasta sen jälkeen, kun vakaa teho on saavutettu titraamalla sopivat annokset eri lääkeaineita yksinään sisältävien, samanaikaisesti annettavien valmisteiden avulla. Annos määritetään yksilöllisesti, ja sitä muutetaan potilaan kliinisen vasteen mukaan.

Erityispopulasryhmät

Iäkkäät, yli 65-vuotiaat potilaat

65 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden osalta on olemassa näyttöä lisääntyneestä hypotensioon liittyvien haittavaikutusten riskistä Rasitrio-hoidon yhteydessä. Erityistä varovaisuutta on siksi noudatettava annettaessa Rasitrio-hoitoa 65 vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille.

Suosittelun aliskireenin aloitusannos tälle potilasryhmälle on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäalenemää suurennettaessa annosta 300 mg:aan.

Iäkkäät, yli 75-vuotiaat potilaat

Kokemusta Rasitriion käytöstä 75 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa on hyvin rajallisesti (ks. kohta 5.2). Rasitriion käyttöä 75 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden

hoidossa on rajoitettava potilaisiin, joiden verenpaine on saatu hallintaan samanaikaisesti annettavien, aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia yksinään sisältävien valmisteiden avulla ilman hoidon aiheuttamia, turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita (koskee etenkin hypotensiota). Hoidossa suositellaan noudattamaan äärimmäistä huolellisuutta ja tavallista tiheämpää verenpaineen seuranta (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (arvioitu glomerulusten suodatus nopeus (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² ja 59-30 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on anuria ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Rasitriion samanaikainen käyttö yhdessä angiotensiini II -reseptorin salpaajien (ATR-salpaajien) tai angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) kanssa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Rasitrio on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tai potilaita, joilla on etenevä maksasairaus. Amlodipiinin annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Rasitriion turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta. Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kera. Rasitrio-tabletit tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Greippimehua ei saa nauttia samanaikaisesti Rasitrio-tablettien kanssa (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, muille dihydropyridiinijohdoksille tai sulfonamidijohdoksille
- Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioödeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6)
- Anuria
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²)
- Hyponatremia, hyperkalsemia, oireinen hyperurikemia ja vaikeahoitoinen hypokalemia.
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin (P-gp) estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5)
- Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).
- Vaikea hypotensio
- Sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki)
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea aorttastenoosi)
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Jos ilmenee vaikeaa ja pitkään jatkuvaa ripulia, on Rasitrio-hoito lopetettava (ks. kohta 4.8).

Kuten kaikkia verenpainelääkkeitä käytettäessä, verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen kardiovaskulaarinen sairaus.

Oireista hypotensiota ilmeni useammin niillä komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla, joita hoidettiin Rasitriolla kuin niillä, joita hoidettiin kahden lääkkeen yhdistelmällä (aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hydroklooritiatsidi tai amlodipiini/hydroklooritiatsidi).

Hydroklooritiatsidin aiheuttamia yliherkkyysoireita saattaa esiintyä, mutta ne ovat kuitenkin yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergiaa tai astmaa.

Systeeminen lupus erythematosus

Tiatsidiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto

Alttiilla yksilöillä on raportoitu esiintyvän hypotensiota, pyörtymistä, aivahalvauksia, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaisten toiminnassa (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta), erityisesti silloin kun RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä on käytetty yhtäaikaan (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä samanaikaisesti aliskireenia ja angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjää (ACE:n estäjä) tai angiotensiini II-reseptorin salpaajaa (ATR-salpaaja) ei siksi suositella. Verenpainetta, munuaisten toimintaa ja elektrolyyttipitoisuuksia pitää tarkkailla tiiviisti, jos yhteiskäytön ajatellaan olevan täysin välttämätöntä.

Aliskireenin yhteiskäyttö ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3).

65 vuotiaat ja sitä vanhemmat geriatriset potilaat

Erityistä huolellisuutta on noudatettava annettaessa Rasitrio-lääkitystä 65 vuotta täyttäneille ja sitä vanhemmille geriatrisille potilaille. Oireista hypotensiota ilmeni useammin niillä komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla, joita hoidettiin Rasitriolla kuin niillä, joita hoidettiin kahden lääkkeen yhdistelmällä (aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hydroklooritiatsidi tai amlodipiini/hydroklooritiatsidi). 65 vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat ovat tavallista alttiimpia saamaan hypotensioon liittyviä haittavaikutuksia Rasitrio-hoidon yhteydessä (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

75 vuotiaat ja sitä vanhemmat geriatriset potilaat

Tietoja Rasitriion käytön tehosta ja turvallisuudesta 75 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa on vain hyvin rajallisesti. Hoidossa suositellaan noudattamaan äärimmäistä huolellisuutta ja tavallista tiheämpää verenpaineen seurantaa (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta

Kalsiumkanavan salpaajia (amlodipiini mukaan lukien) tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska ne voivat suurentaa kardiovaskulaaritapahtumien tai –kuolleisuuden riskiä.

Tietoja kardiovaskulaarikuolleisuudesta ja -sairastuvuudesta Rasitriolla hoidetuilla sydämen vajaatoimintapotilailla ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Aliskireenia tulee käyttää varoen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka käyttävät furosemidia tai torasemidia (ks. kohta 4.5).

Oireisen hypotension riski

Symptomaattista hypotensiota voi ilmetä Rasitrio-hoidon aloittamisen jälkeen seuraavissa tapauksissa:

- Potilailla, joilla on ilmeinen nestevaje tai potilailla, joilla on natriumvaje (esim. potilaat, jotka käyttävät diureetteja suurella annoksella) tai
- Aliskireenin samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien aineiden kanssa. Neste- tai natriumvaje on hoidettava ennen Rasitrio-hoidon antamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Rasitrio-hoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hypokalemia ja mahdollisesti samanaikaisesti ilmenevä hypomagnesemia on korjattu. Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hypokalemiaa tai pahentaa olemassa olevaa hypokalemiaa. Tiatsididiureetteja tulee annostella varoen potilaille, joilla on lisääntynyt kaliumin menetys, esimerkiksi suolan menetystä aiheuttavissa nefropatioissa ja prerenalisessa (kardiogeenisessä) munuaisten vajaatoiminnassa. Jos hydroklooritiatsidihoidon aikana kehittyä hypokalemia, Rasitrio-hoito on keskeytettävä kunnes kaliumtaso korjautuu ja on vakaa.

Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi kehittyä hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurempi, jos potilaalla on maksakirroosi, diureesi on kiihtynyt, potilas ei saa suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai hän saa samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Toisaalta markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentua yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjelmien mukaisesti. Aliskireenin yhteiskäyttö ACE:n estäjien tai ATR-salpaajien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.5 ja 4.8).

Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hyponatremiaa ja hypokloremista alkaloosia tai pahentaa olemassa olevaa hyponatremiaa. Hyponatremiaa, johon liittyy neurologisia oireita (pahoinvointia, lisääntyvää sekavuutta, apatiaa), on havaittu. Hydroklooritiatsidihoidon tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hyponatremia on korjattu. Jos Rasitrio-hoidon aikana ilmenee vakavaa tai nopeasti kehittyvää hyponatremiaa, on hoito keskeytettävä kunnes normaali natriumtasapaino on saavutettu.

Kaikkia tiatsididiureetteja saavia potilaita tulisi seurata säännöllisesti elektrolyttihäiriöiden varalta, erityisesti kaliumin, natriumin ja magnesiumin, osalta.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Rasitrio-hoito tulee keskeyttää jos hoidon aikana potilaalle kehittyä hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoidon tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Ei ole osoitusta siitä, että Rasitrio vähentäisi tai ennaltaehkäisisi diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivaje on yleensä lievä, eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissiirtopotilaat

Tiatsididiureetit saattavat aiheuttaa atotemiaa kroonista munuaissairautta poteville. Kun Rasitriolääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien seurantaan mukaan lukien kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuudet. Tietoja ei ole saatavilla vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien [seerumin kreatiniini $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ tai $1,70 \text{ mg/dl}$ naisilla ja $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ tai $2,00 \text{ mg/dl}$ miehillä ja/tai arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$], joskus aiemmin dialyysihoitoa saaneiden, nefroottista oireyhtymää tai renovaskulaarista hypertensiota sairastavien hypertensiopotilaiden hoidosta Rasitrio on kontraindisoitu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastavien hypertensiopotilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Annosmuutokset eivät ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Rasitria, kuten muitakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden tai diabetes mellituksen yhteydessä. Aliskireenin käyttö yhdessä ACE:n estäjien tai ATR-salpaajien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa näitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Kokemusta Rasitriion käytöstä äskettäin munuaissiirron läpikäyneiden potilaiden hoidossa ei ole. Varovaisuuteen on siksi syytä näiden potilaiden osalta.

Maksan vajaatoiminta

Rasitrio on kontraindisoitu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla hypertensiopotilailla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Varovaisuutta on noudatettava, kun Rasitria annetaan lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille tai potilaille, joilla on etenevä maksasairaus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) lisääntyy potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annosmuutoksia ei ole määritetty.

Aorttaläpän tai mitraaliläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilattoreita käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen käytettäessä amlodipiinia sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesteroli- ja triglyseridi- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa Rasitrio-hoidon yhteydessä. Rasitriion käyttö yhdessä ATR-salpaajien ja ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes mellitus (ks. kohta 4.3).

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin vuoksi Rasitrio on vasta-aiheinen oireisen hyperurikemian yhteydessä (ks. kohta 4.3). Hydroklooritiatsidi saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta virtsahappopuhdistuman vähentymisen vuoksi ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa sekä laukaista kihdin sille alttiilla potilailla.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Rasitrio-hoito tulee keskeyttää jos hoidon

aikana potilaalle kehittyä hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Munuaisvaltimon ahtauma

Rasitrio-hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

Anafylaktiset reaktiot ja angioödeema

Anafylaktisia reaktioita on havaittu aliskireenin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (ks. kohta 4.8). Angioödeemaa tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla saaneilla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) (ks. kohta 4.8).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeemaa ja angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia annosteltiin yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa (ks. kohta 4.8).

Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita yliherkkyyksireaktioille.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrättäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos anafylaktisia reaktioita tai angioödeemaa ilmenee, Rasitrio-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seuranta tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista allergisiin reaktioihin mahdollisesti viittaavista merkeistä lääkärille, etenkin, jos heillä ilmenee hengitys- tai nielemisongelmia, tai kasvojen, raajojen, silmien, huulten tai kielen turvotusta. Jos kielen, äänielimen ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Rasitrio-hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisenä, on suositeltavaa suojata auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan.

Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiedot Rasitriion yhteisvaikutuksista

Hypertensiopotilailla suoritetussa populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei nähty viitteitä kliinisesti merkitsevästä muutoksista aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin vakaan tilan altistuksissa (AUC) ja C_{\max} -arvoissa verrattuna vastaaviin, kahdella lääkeaineella toteutettuihin hoitoihin.

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet: Aliskireenin kaliumia säästävä vaikutus vähentää hydroklooritiatsidin kaliumvajausta aiheuttavaa vaikutusta. On kuitenkin todennäköistä, että hydroklooritiatsidin vaikutus seerumin kaliumarvoihin voimistuu, jos potilas käyttää myös muita lääkevalmisteita, joiden käytön yhteydessä voi esiintyä kaliumvajausta ja hypokaleemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, kortikosteroidit, laksatiivit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH), amfoterisiini, karbenoksoloni, G-penisilliini, salisyylihappojohdokset). Toisaalta, samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai muiden lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Lääkevalmisteet, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa: Seerumin kaliumarvojen säännöllinen seuranta on suositeltavaa, jos Rasitrio-hoitoa käytetään sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasin estäjät (COX-2-estäjät), asetyylisalisyylihappo ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet: NSAID-lääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. NSAID-lääkkeet voivat myös heikentää hydroklooritiatsidin diureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja hydroklooritiatsidin sekä NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi Rasitrio-valmisteiden yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Tiedot aliskireenin interaktioista

Vasta-aiheiset yhdistelmät (ks. kohta 4.3)

- *Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto*

Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Voimakkaat P-glykoproteiinin (P-gp) estäjät*

Kerta-annoksella tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurensi aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-

kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.2)

- *Greippimehu*

Greippimehun ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja C_{max} :in pienemiseen. Yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Tämä pienentyminen johtuu todennäköisesti siitä, että greippimehu estää ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Rasitrion kanssa.

Samanaikaisessa käytössä noudatettava varovaisuutta

- *P-gp -yhteisvaikutukset*

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä. Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoija, pienensi yhdessä kliinisessä tutkimuksessa aliskireenin biologista hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoijat (mäkikuisma) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenilla, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudosis/plasma -pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudosis- kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp -kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

- *Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät:*

Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeutiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapon eritystä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireeniä ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

- *Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet*

Samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, suositellaan sen käytön suhteen noudatettavan varovaisuutta. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Furosemidi ja torasemidi*

Yhtäaikaisesti suun kautta otettuna aliskireeni ja furosemidi eivät vaikuttaneet aliskireenin farmakokinetiikkaan, mutta altistuminen furosemidille väheni 20-30 % (aliskireenin vaikutusta i.m. tai i.v. annosteltuun furosemidiin ei ole tutkittu). Toistuva-annoksisen furosemidin (60 mg/vrk) ja aliskireenin (300 mg/vrk) yhtäaikaisen käytön seurauksena natriumin erittyminen virtsaan väheni 31 % ja virtsan tilavuus pieneni 24 % neljän ensimmäisen tunnin aikana pelkkään furosemidin käyttöön verrattuna. Furosemidilla ja aliskireenilla (300 mg) yhtäaikaisesti hoidettujen potilaiden keskipaino (84,6 kg) oli suurempi kuin ainoastaan furosemidia saaneiden potilaiden paino (83,4 kg). Aliskireenin 150 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä furosemidin farmakokinetiikassa ja tehossa havaittiin vähäisempiä muutoksia.

Saatavilla oleva kliininen tieto ei osoittanut torasemidia käytettävän suuremmalla annoksella yhteiskäytössä aliskireenin kanssa. Torasemidin tiedetään erittyvän munuaisten kautta orgaanisia anioneja kuljettavien proteiinien (OAT) välityksellä. Aliskireeni erittyy hyvin vähän munuaisten kautta ja vain 0,6 % aliskireeniannoksesta päätyy virtsaan oraalisen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.2). Aliskireenin on kuitenkin todettu olevan orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin 1A2 (OATP1A2) substraatti (katso yhteisvaikutus orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjien kanssa), joten on mahdollista, että aliskireeni vähentää torasemidin plasmapitoisuutta estämällä sen imeytymistä.

Aliskireenia ja suun kautta otettavaa furosemidia tai torasemidia käyttävillä potilailla furosemidi-, torasemidi- tai aliskireenihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä suositellaan seuraamaan furosemidi- ja torasemidihoidon vaikutuksia, jotta voidaan välttää solunulkoisen nestetilavuuden muutokset ja mahdollinen liiallinen tilavuuskuormitus (ks. kohta 4.4).

- *Varfariini*

Aliskireenin vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

- *Ruoka-aineinteraktiot*

Aterioiden (sekä runsas- että vähärasvaisten) on osoitettu vähentävän aliskireenin imeytymistä olennaisesti (ks. kohta 4.2).

Yhdistelmät, joihin ei liity yhteisvaikutuksia

- Kliinisissä farmakokineettisissä aliskireenitutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi, selekoksibi, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti ja hydroklooritiatsidi. Yhteisvaikutuksia ei havaittu.
- Aliskireenin samanaikainen anto metformiinin (\downarrow 28 %), amlodipiinin (\uparrow 29 %) tai simetidiinin (\uparrow 19 %) kanssa johti aliskireenin plasman huippupitoisuuden (C_{max}) tai AUC-arvon muuttumiseen 20–30 %. Atorvastatiinin kanssa annettuna aliskireenin plasman vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suureni 50 %. Aliskireenin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin, metformiinin eikä amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Näin ollen aliskireenia sisältävien tai näiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa.
- Aliskireeni voi hieman laskea digoksiinin ja verapamiilin hyötyosuutta.
- *CYP450 -yhteisvaikutukset*
Aliskireeni ei estä CYP450-isoentsyymejä (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireeni ei indusoi CYP3A4-entsyymiä. Siksi aliskireenin ei odoteta vaikuttavan niiden lääkeaineiden systeemiseen altistukseen, joita nämä entsyymit estävät tai indusoivat tai jotka metaboloituvat niiden kautta. Aliskireeni metaboloituu hyvin vähäisessä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta. Siksi CYP450-isoentsyymien estosta tai induktiosta johtuvia yhteisvaikutuksia ei odoteta. CYP3A4:n estäjät vaikuttavat kuitenkin usein myös P-gp:hen. Sen takia lisääntynyttä aliskireenialtistusta voidaan odottaa yhteiskäytössä CYP3A4:n estäjien, jotka estävät myös P-gp:tä, kanssa (ks. muut P-gp:hen liittyvät viittaukset kohdassa 4.5).
- *P-gp:n substraatit tai heikot estäjät*
Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simetidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suureni 50 %. Koe-eläimillä P-gp:n on osoitettu olevan pääasiallinen aliskireenin hyötyosuutta määräävä tekijä. P-gp:n indusoijat (makikuisma, rifampisiini) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta.

- *Orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät:*

Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneita kuljettavien polypeptidien substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. kohta Greippimehu).

Tiedot amlodipiinin interaktioista

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus amlodipiiniin

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

- *CYP3A4 -estäjät*

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasiin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

- *CYP3A4-indusioijat*

CYP3A4:n induktoreiden vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoa. CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikainen käyttö saattaa pienentää amlodipiinin pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä amlodipiinia yhdessä CYP3A4:n induktoreiden kanssa.

- *Greippimehu*

Amlodipiinin antoa greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

- *Dantroleeni (infuusio)*

Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiotähtiä ja kardiiovärinäitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.

Amlodipiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

- Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus lisää muiden antihypertensiivisten lääkevalmisteiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

- Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77%:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.

Ei yhteisvaikutuksia

- Kliinisissä tutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin tai siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

Lisätietoa hydroklooritiatsidin yhteisvaikutuksista

Seuraavilla lääkevalmisteilla voi olla yhteisvaikutuksia tiatsididiureettien kanssa, jos niitä käytetään samanaikaisesti:

Ei suositeltavaa

- *Litium*

Tiatsidit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, joten hydroklooritiatsidin käyttö saattaa suurentaa litiumtoksisuuden riskiä. Litiumin ja hydroklooritiatsidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumarvojen huolellinen seuranta samanaikaisen käytön aikana on suositeltavaa.

Yhteiskäytössä noudatettava varovaisuutta

- *Alkoholi, barbituraatit tai narkoottiset aineet*

Tiatsididiureettien yhteiskäyttö muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (esim. aineet, jotka vähentävät keskushermoston sympaattista aktiivisuutta tai jotka aiheuttavat suoraa vasodilataatiota) voi vahvistaa ortostaattista hypotensiota.

- *Amantadiini*

Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

- *Diabeteslääkkeet (esim. insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)*

Tiatsidit voivat muuttaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4). Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin.

- *Antikolinergiset aineet ja muut suoliston motiliteettiin vaikuttavat lääkevalmisteet*

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Käänteisesti oletetaan, että prokineettiset aineet, kuten sisapriili, voivat pienentää tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.

- *Kihti­lääkkeet*

Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa. Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.

- *Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa*

Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, erityisesti ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja joidenkin antipsykoottien kanssa.

- *Seerumin natriumpitoisuuteen vaikuttavat lääkeaineet*

Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä sellaisten lääkeaineiden kuten antidepressanttien, antipsykoottien, anti­epileptisten aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

- *Beetasalpaajat ja diatsoksidi*

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

- *Ioninvaihtajaresiinit*

Kolestyramiini tai kolestipoli vähentää tiatsididiureettien, mukaanlukien hydroklooritiatsidin, imeytymistä. Tämän johdosta tiatsididiureettien teho saattaa jäädä alle terapeut­tisen vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annostelun porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoisi interaktion.

- *D-vitamiini ja kalsiumsuolat*

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalsemiaan potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemiaa (esim. lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, maligniteetin tai D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

- *Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit*

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat luustolihasrelaksanttien, kuten kurarejohdosten vaikutusta.

- *Sytotoksiset aineet*

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosfamidin, metotreksaatin) erittymistä munuaisteitse ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

- *Digoksiini tai muut digitaalisglykosidit*

Tiatsidien aiheuttama hypokalemia tai hypomagnesemia edistää digitaalisen aiheuttamien sydämen rytmihäiriöiden kehittymistä (ks. kohta 4.4).

- *Metyylidopa*

Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiaa potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti hydroklooritiatsidia ja metyyliidopaa.

- *Jodipitoiset varjoaineet*

Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.

- *Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini)*

Hydroklooritiatsidi voi pienentää vastetta vasoaktiivisille amiineille kuten noradrenaliinille. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma eikä se estä niiden käyttöä.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy miehille ja naisille

Rasitrio-valmistetta määräävien terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava hedelmällisessä iässä oleville naisille mahdollisista raskaudenaikaisista riskeistä. Siirtyminen sopivaan vaihtoehtoiseen verenpainelääkitykseen tulee tehdä ennen suunniteltua raskautta, sillä raskautta suunnittelevien naisten ei pidä käyttää Rasitrio-lääkettä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireeni-käytöstä raskaana oleville naisille. Aliskireeni ei ollut teratogeeninen rotilla eikä kaniinilla (ks. kohta 5.3). Muihin suoraan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttaviin lääkeaineisiin voi liittyä vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. Kuten muitakaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään suoraan vaikuttavia lääkkeitä, myöskään aliskireeniä ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, ja lääke on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Amlodipiinin turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu ihmisellä. Lisääntymistutkimukset rotilla eivät antaneet viitteitä toksisuudesta lukuun ottamatta viivästyneitä ja pidentyneitä synnytyksiä 50 kertaa ihmiselle suositeltua maksimiannosta suuremmilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Raskauden aikainen käyttö on suositeltavaa ainoastaan kun ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja kun sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Rasitrio-valmistetta ei pidä käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Rasitrio on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Jos raskaus todetaan meneillään olevan hoidon aikana, Rasitriion käyttö tulee lopettaa mahdollisimman pian.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö aliskireeni ja/tai amlodipiini ihmisen rintamaitoon. Aliskireeni erittyi imettävien rottien maitoon.

Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa.

Rasitrio-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Rasitrio-hoitoa käytetään imetyksaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä.

Hedelmällisyys

Rasitriion käyttöön liittyvät kliiniset tiedot hedelmällisyydestä puuttuvat.

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Rottien hedelmällisyydessä ei todettu muutoksia aliskireeniannosin aina 250 mg/kg/vrk saakka ja hydroklooritiatsidiannosin aina 4 mg/kg/vrk saakka (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin pidettävä mielessä, että Rasitrio- valmisteen käytön aikana voi toisinaan esiintyä huimausta tai väsymystä.

Amlodipiinillä voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos amlodipiinia käyttävät potilaat kärsivät huimauksesta, uneliaisuudesta, päänsärystä, väsymyksestä tai pahoinvoinnista, reaktiokyky voi olla heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmähoito

Alla esitetty Rasitriion turvallisuusprofiili perustuu Rasitriolla suoritettuihin kliinisiin tutkimuksiin sekä yksittäisten komponenttien, aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin, tunnettuihin turvallisuusprofileihin. Turvallisuustiedot Rasitriion käytöstä 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla ovat rajalliset.

Rasitrio-hoidon yhteydessä havaitut yleisimmät haittavaikutukset ovat hypotensio ja huimaus. Rasitrio-yhdistelmävalmisteen yksittäisillä lääkeaineilla (aliskireenilla, amlodipiinilla ja

hydroklooritiatsidilla) raportoituja, ja omissa taulukoissaan lueteltuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Rasitrion käytön yhteydessä.

Taulukko haittavaikutuksista:

Aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti, ja ne esitetään siten, että yleisin haittavaikutus mainitaan ensin: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Rasitrion- valmistetta koskevat tiedot

Hermosto	
Yleinen	Huimaus
Verisuonisto	
Yleinen	Hypotensio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Perifeerinen ödeema

Perifeerinen ödeema on tunnettu, annoksesta riippuvainen amlodipiinin haittavaikutus, ja sitä on raportoitu myös aliskireenin käytön yhteydessä markkinoille tulon jälkeen. Lyhytaikaisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin kahta vaikuttavaa ainetta sisältäviä yhdistelmäkontrollivalmisteita, perifeerisen ödeeman ilmaantuvuus Rasitrion käytön yhteydessä oli 7,1 %, kun vastaava luku aliskireeni/amlodipiini -yhdistelmällä oli 8,0 %, amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmällä 4,1 % ja aliskireeni/hydroklooritiatsidi -yhdistelmällä 2,0 %

Minkä tahansa hypotensioon mahdollisesti liittyvän haittavaikutuksen ilmaantuvuus lyhytaikaisessa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa oli Rasitrion osalta 4,9 % ja yhdistelmävalmisteiden osalta $\leq 3,7$ %. Ilmaantuvuus ≥ 65 -vuotiailla potilailla oli 10,2 % Rasitrionilla ja $\leq 5,4$ % yhdistelmävalmisteilla.

Yksittäisiä lääkeaineita koskevat lisätiedot

Jollakin yhdistelmävalmisteen sisältämästä kolmesta yksittäisestä lääkeaineesta aikaisemmin raportoituja muita haittavaikutuksia voi ilmetä Rasitrion käytön yhteydessä, vaikkei niitä olisikaan kliinisissä tutkimuksissa todettu.

Aliskireeni

Vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat anafylaktiset reaktiot ja angioödeema, joita on raportoitu lääkkeen markkinoille tulon jälkeen frekvenssillä ”harvinainen” (esiintyvät harvemmin kuin kerran 1 000 potilasta kohden). Yleisin haittavaikutus on ripuli.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko:

Tunnetut aliskireenin haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa käyttäen samaa luokittelua kuin aiemmin kiinteällä yhdistelmävalmisteella.

Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyysoireet
Sydän	Yleinen	Heitehuimaus
	Melko harvinainen	Sydämentykytys, perifeerinen ödeema
Verisuonisto	Melko harvinainen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli
Maksa ja sappi	Tuntematon	Maksan toimintahäiriö*, keltaisuus, hepatiitti, maksan vajaatoiminta**
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja suun limakalvon reaktiot, ihottuma, kutina, nokkosihottuma
	Harvinainen	Angioödeema, eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö
Tutkimukset	Yleinen	Hyperkalemia
	Melko harvinainen	Maksaentsyymipitoisuuksien nousu
	Harvinainen	Hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku, veren kreatiniinipitoisuuden nousu

*Yksittäisiä tapauksia maksan toimintahäiriöistä, joissa kliinisiä oireita ja laboratoriolöydöksiä merkittävästä maksan vajaatoiminnasta.

**Mukaan lukien äkillinen ja voimakasoireinen maksan vajaatoimintatapaus, joka raportoitiin markkinoille tulon jälkeen ja jossa syytä ei voida sulkea pois.

Tiettyjen häiriövaikutusten kuvaukset:

Aliskireenihoidon aikana on ilmennyt yliherkkyysoireita mukaan lukien anafylaktisia reaktioita ja angioödeemaa.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödeemaa ja yliherkkyysoireita ilmeni harvoin aliskireenihoidon aikana, ja sen ilmaantuvuus oli verrattavissa lumehoitoon ja vertailuvalmisteeseen.

Angioödeematapauksia tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävät lääkkeet (ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeematapauksia sekä angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia on käytetty yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa.

Yliherkkyysoireita (anafylaktiset reaktiot mukaan lukien) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Minkä tahansa yliherkkyysoireen/angioödeeman viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitystai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, huimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmeni osana yliherkkyysoireita.

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4).

Tutkimukset: Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aliskireeniin liittyi melko harvinaisissa tapauksissa tavanomaisten laboratoriotulosten kliinisesti merkittäviä muutoksia. Verenpainetauti sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aliskireeni ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia kokonaiskolesteroliarvoihin, HDL-kolesteroliarvoihin, triglyseridien paastoarvoihin, glukoosin tai virtsahapon paastoarvoihin.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Tällainen vaikutus on havaittu myös muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumpitoisuus: Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Pediatriset potilaat: Aliskireenihoitoa tutkittiin farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:llä 6-17-vuotiaalla hypertensiota sairastavalla lapsella. Tutkimuksesta saadun rajallisen turvallisuustiedon perusteella haittavaikutusten yleisyyden, laadun ja vakavuuden odotetaan olevan vastaava kuin aikuisilla, joilla on korkea verenpaine. Kuten myös muilla RAA-järjestelmän estäjillä, päänsärky on yleinen haittavaikutus lapsilla, joita hoidetaan aliskireenillä.

Amlodipiini

Veri ja imukudos	
Hyvin harvinainen	Leukopenia, trombositopenia
Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinainen	Allergiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin harvinainen	Hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen	Unettomuus, mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistus), masennus
Harvinainen	Sekavuus
Hermosto	
Yleinen	Uneliaisuus, päänsärky (erityisesti hoidon alussa)
Melko harvinainen	Vapina, makuhäiriöt, pyörtyminen, tunnottomuus, parestesia
Hyvin harvinainen	Hypertonia, perifeerinen neuropatia
Silmät	
Melko harvinainen	Näköhäiriöt (mukaan lukien kahtena näkeminen)
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Tinnitus

Sydän	
Yleinen	Sydämentykytys
Hyvin harvinainen	Sydäninfarkti, rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä)
Verisuonisto	
Yleinen	Punastuminen
Hyvin harvinainen	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	Hengenahdistus, nuha
Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Vatsakivut, pahoinvointi
Melko harvinainen	Oksentelu, dyspepsia, muutokset suolen toiminnassa (mukaan lukien ripuli ja ummetus), suun kuivuminen
Hyvin harvinainen	Pankreatiitti, gastriitti, ienhyperplasia
Maksa ja sappi	
Hyvin harvinainen	Hepatiitti, keltaisuus, maksaentsyymiarvojen suureneminen (yleensä yhteydessä kolestaasiin)
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen	Kaljuuntuminen, purppura, ihon vaalehtuminen, liihakiloilu, kutina, ihottumat, eksanteema
Hyvin harvinainen	Angioödeema, <i>erythema multiforme</i> , urtikaria, hilseilevä dermatiitti, Stevens-Johnsonin syndrooma, Quincken ödeema, valoherkkyys
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	Nilkkojen turvotus
Melko harvinainen	Nivelkivut, lihaskivut, lihaskouristukset, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen	Virtsaamishäiriöt, nokturia, tiheävirtsaus
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	Impotenssi, gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Turvotus, uupumus
Melko harvinainen	Rintakipu, voimattomuus, kipu, huonovointisuus
Tutkimukset	
Melko harvinainen	Painon nousu, painon lasku

Poikkeuksellisia tapauksina on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidia on määrätty laajasti useiden vuosien ajan ja toistuvasti suuremmilla annoksilla kuin mitä Rasitrio sisältää. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu pelkästään tiatsididiureetteja käyttävillä potilailla, mukaan lukien hydroklooritiatsidi:

Veri ja imukudos	
Harvinainen	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa
Hyvin harvinainen	Agranulosytoosi, luuydinlama, hemolyyttinen anemia, leukopenia
Tuntematon	Aplastinen anemia
Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinainen	Yliherkkyys
Aineenvaihdusta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Hypokalemia
Yleinen	Hyperurikemia, hypomagnesemia, hyponatremia
Harvinainen	Hyperkalsemia, hyperglykemia, diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen
Hyvin harvinainen	Hypokloreeminen alkaloosi
Psykkiset häiriöt	
Harvinainen	Masentuneisuus, unihäiriöt
Hermosto	
Harvinainen	Huimaus, päänsärky, parestesiat
Silmät	
Harvinainen	Näön heikkeneminen
Tuntematon	Akuutti ahdaskulmaglaukooma
Sydän	
Harvinainen	Sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	
Yleinen	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin harvinainen	Hengitysvaikeus (mm. pneumoniitti ja keuhkoedeema)
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Ruokahalun väheneminen, lievä pahoinvointi ja oksentelu
Harvinainen	Epämiellyttävä tunne vatsassa, ummetus, ripuli
Hyvin harvinainen	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	
Harvinainen	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot
Harvinainen	Valoyliherkkyysreaktiot
Hyvin harvinainen	Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihosta, ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen, nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Tuntematon	Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon	Munuaisten toimintahäiriö, äkillinen munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen	Impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Tuntematon	Astenia, kuume
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousu
Harvinainen	Glukoosivirtsaisuus

4.9 Yliannostus

Oireet

Rasitriion yliannos ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, sillä aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä alentaa verenpainetta.

Aliskireeniyliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, joka liittyy aliskireenin verenpainetta alentavaan vaikutukseen.

Amlodipiinin osalta, käytävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että runsas yliannostus saattaa johtaa laajamittaiseen perifeeriseen vasodilataatioon ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa amlodipiinilla on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota, josta on saattanut olla seurauksena jopa fataali sokki.

Hydroklooritiatsidiyliannoksen yhteydessä esiintyy liiallisen voimakkaasta diureesista johtuvaa elektrolyyttivajaa (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja nestehukkaa. Yliannoksen yleisimpiä oireita ja merkkejä ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihas-spasmeja ja/tai johtaa sydämen rytmihäiriöiden pahenemiseen, jos potilas käyttää samanaikaisesti digitalisglykosideja tai tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä.

Hoito

Jos potilaalla Rasitrio-yliannostuksen yhteydessä ilmenee oireista hypotensiota, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava.

Amlodipiinin yliannostuksesta johtuva kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii kardiovaskulaarijärjestelmän tukemista (sydämen ja keuhkojen toiminnan seuranta, raajojen kohoasento sekä kiertävän nestevolyymien ja virtsan määrän tarkkailu).

Vasokonstriktorista voi olla apua verisuonten tonuksen ja verenpaineen palauttamisessa, ellei tämän käytölle ole vasta-aihetta. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi olla hyödyllinen kumotessaan kalsiumkanavan salpaajien vaikutuksia.

Vatsahuuhtelu voi olla hyödyksi joissakin tapauksissa. On osoitettu, että aktiivihiihen antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa 10 mg:n amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa amlodipiinin imeytymistä.

Amlodipiinin sitoutuessa runsaasti proteiineihin, dialyysihoidon ei odoteta olevan hyödyksi.

Hemodialyysihoidon saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritettussa tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen (< 2 % oraalista puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoidon ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet; reniinestäjät; ATC-koodi: C09XA54

Rasitriossa on kolme verenpainetta alentavaa vaikuttavaa ainetta, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista hypertensiota: aliskireeni, joka kuuluu suoriin reniinestäjiin; amlodipiini, joka kuuluu kalsiumkanavan salpaajiin; sekä hydroklooritiatsidi, joka kuuluu tiatsididiureetteihin. Kaikkien näiden vaikuttavien aineiden yhdistetyt vaikutukset reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estoon, kalsiumkanavasalpaajavälitteiseen vasodilataatioon ja

natriumkloridin erittymiseen johtavat tehokkaampaan verenpaineen alenemiseen kuin mihin vastaavilla kahden lääkeaineen kombinaatioilla päästään.

Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmä

Verenpainepotilailla kerran vuorokaudessa annettu Rasitrio aikaansai kliinisesti merkitsevän, sekä systolista että diastolista verenpainetta alentavan vaikutuksen, joka säilyi koko 24 tunnin annosvälin ajan. Rasitriion tehokkaammin verenpainetta alentava vaikutus verrattuna vastaaviin kahden lääkeaineen kombinaatioihin oli nähtävissä jokaisena tuntina, ja myös varhaisina aamun tunteina (todettiin ympäri vuorokauden käytössä olleen ambulatoisen verenpaine seurannan avulla).

Rasitriion vaikutuksia selvitettiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa 1 181 potilaalla, joista lähtötilanteessa 773:n sairaus luokiteltiin kohtalaiseksi hypertensioksi (istuen mitattu systolinen verenpaine keskimäärin 160 - 180 mmHg) ja 408:n sairaus vaikeaksi hypertensioksi (istuen mitattu systolinen verenpaine keskimäärin > 180 mmHg). Suuri osa potilaista oli ylipainoisia (49 %) ja yli 14 %:lla koko tutkimuspopulaation potilaista oli diabetes. Tutkimuksen ensimmäisten neljän viikon ajan potilaat saivat joko aliskireenin/amlodipiinin/hydroklooritiatsidin (HCTZ) kolmoisyhdistelmää annoksella 150/5/12,5 mg (n = 308) tai aliskireenin/HCTZ:n (annoksella 150/12,5 mg; n = 295), aliskireenin/amlodipiinin (annoksella 150/5 mg; n = 282) tai amlodipiinin/HCTZ:n (annoksella 5/12,5 mg; n = 295) kaksoisyhdistelmää. Neljän viikon jälkeen kaikkien potilaiden annokset nostettiin suurempiin annoksiin neljän viikon kaksoissokkoutettua jatkojaksoa varten siten, että aliskireenin/amlodipiinin/HCTZ:n annokseksi tuli 300/10/25 mg, aliskireenin/HCTZ:n annokseksi 300/25 mg, aliskireenin/amlodipiinin annokseksi 300/10 mg ja amlodipiinin/HCTZ:n annokseksi 10/25 mg.

Tässä tutkimuksessa Rasitrio annostasolla 300/10/25 mg aikaansai kohtalaista - vaikeaa hypertensiota sairastavilla potilailla tilastollisesti merkitsevän, 37,9/20,6 mmHg:n verenpaineen (systolisen/diastolisen) alenemisen lähtötasosta verrattuna kaksoisyhdistelmiin. Vastaavat luvut aliskireenin/amlodipiinin yhdistelmällä (300/10 mg) oli 31,4/18,0 mmHg, aliskireenin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (300/25 mg) oli 28,0/14,3 mmHg ja amlodipiinin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (10/25 mg) oli 30,8/17,0 mmHg. Vaikeaa hypertensiota (systolinen verenpaine ≥ 180 mmHg) sairastavilla potilailla verenpaineen aleneminen lähtötasosta oli 49,5/22,5 mmHg Rasitriolla, kun vastaavat alenemat kaksoisyhdistelmillä olivat 38,1/17,6 mmHg aliskireenillä/amlodipiinilla (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg aliskireenillä/hydroklooritiatsidilla (300/25 mg) ja 39,9/17,8 mmHg amlodipiinilla/hydroklooritiatsidilla (10/25 mg). 588 potilaan alaryhmässä, jossa yli 65-vuotiaat olivat hyvin vähäisesti edustettuna ja yli 75-vuotiaita oli tätäkin vähemmän, aliskireenin/amlodipiinin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (300/10/25 mg) aikaansaatiin 39,7/21,1 mmHg:n systolisen/diastolisen verenpaineen lasku, kun vastaavat luvut olivat 31,3/18,74 mmHg aliskireenin/amlodipiinin yhdistelmällä (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg aliskireenin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (300/25 mg) ja 29,2/16,4 mmHg amlodipiinin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (10/25 mg) (alaryhmä koostui potilaista, joilla ei ollut poikkeavia verenpainelukemia eli systolisen verenpaineen mittausarvot eivät vaihdelleet ≥ 10 mmHg seurannan alussa eikä myöskään sen loppuessa). Rasitriion teho oli havaittavissa jo niin varhain kuin yhden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Kohtalaista - vaikeaa hypertensiota sairastavilla potilailla lääkkeen verenpainetta alentava vaikutus oli potilaan iästä, sukupuolesta, rodusta, painoindeksistä ja ylipainoon liittyvistä sairaustiloista (metabolinen oireyhtymä ja diabetes) riippumaton.

Rasitriohoitoon liittyi merkittävää plasman reniiniaktiivisuuden vähenemistä (PRA -34 %) verrattuna lähtötasoon, kun amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin kaksoisyhdistelmä puolestaan lisäsi plasman reniiniaktiivisuutta (+170 %). PRA-vaikutuksen eron kliinistä merkitystä ei toistaiseksi tunneta.

Eräessä 28 - 54 viikkoa kestäneessä, avoimessa turvallisuustutkimuksessa teho oli tutkimuksen toissijaisena päätemuuttujana. Tässä tutkimuksessa Rasitrio annoksella 300/10/25 mg aikaansai keskimäärin 37,3/21,8 mmHg:n (systolinen/diastolinen) verenpaineen alenemisen 28 - 54 hoitoviikon

kuluessa. Rasitriion tehon todettiin säilyneen vuoden kestäneen hoidon ajan ilman minkäänlaisia merkkejä tehon heikkenemisestä.

Satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa, 36 viikkoa kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa iäkkäillä potilailla, joiden verenpainetta ei oltu saatu kontrolliin aliskireenin/HCTZ:n 300/25 mg:n yhdistelmällä (systolinen verenpaine \geq 140 mmHg), todettiin kliinisesti merkittävää verenpaineen lisälaskua viikon 36 päätepisteessä sellaisilla potilailla, jotka saivat Rasitrio-valmistetta annoksella 300/10/25 mg (istuen mitatusta keskimääräisestä systolisen verenpaineen/diastolisen verenpaineen 15,0/8,6 mmHg:n alenemasta viikolla 22 päästiin 30,8/14,1 mmHg:n alenemaan viikon 36 päätepisteessä).

Tähän mennessä loppuun viedyissä tutkimuksissa yli 1 155 potilasta ovat saaneet Rasitrioa, joista 182 potilasta ovat saaneet kyseistä lääkettä vuoden tai sitä pidemmän jakson ajan. Näissä tutkimuksissa Rasitrio-hoito oli hyvin siedetty aina 300 mg/10 mg/25 mg:n annoksiin saakka, ja haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus vastasi hypotensiota lukuun ottamatta haittavaikutusten ilmaantuvuutta vastaavilla kaksoislääkeyhdistelmillä. Lyhytaikaisessa kontrolloidussa tutkimuksessa minkä tahansa hypotensioon mahdollisesti liittyvän haittavaikutuksen ilmaantuvuus oli 4,9 % Rasitriolla, kun vastaava luku kaksoisyhdistelmillä oli \leq 3,7 %. Vähintään 65 vuotta täyttäneillä potilailla ilmaantuvuus oli 10,2 % Rasitriolla, kun vastaava luku kaksoisyhdistelmillä oli \leq 5,4 %.

Haittavaikutusten osalta ei nähty minkäänlaisia viitteitä siitä, että potilaan sukupuoli, ikä (oireista hypotensiota lukuun ottamatta), painoindeksi, rotu tai etninen tausta vaikuttaisivat ilmaantuvuuteen. Haittavaikutukset ovat yleisesti ottaen olleet lieviä ja luonteeltaan ohimeneviä. Yli 75-vuotiaita potilaita ja muita merkittäviä kardiovaskulaarisia sairauksia potevia potilaita koskevaa turvallisuusdataa on vain hyvin rajallisesti. Potilaan kokema kliininen haittavaikutus johti hoidon keskeyttämiseen 3,6 %:lla Rasitrioa saaneista potilaista, kun vastaavat luvut kaksoisyhdistelmillä olivat 2,4 % aliskireenilla/amlodipiinilla, 0,7 % aliskireenilla/hydroklooritiatsidilla ja 2,7 % amlodipiinilla/hydroklooritiatsidilla.

Aliskireeni

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää sen aktivaatiokohdassa reniiniensyymiä estämällä ja estää siten angiotensinogeenin muuntumisen angiotensiini I:ksi ja pienentää angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuuksia. Kun muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävät lääkevalmisteet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) aiheuttavat kompensoivan plasman reniiniaktiivisuuden (plasma renin activity, PRA) lisääntymisen, aliskireenihoito vähentää sitä verenpainetauti sairastavilla noin 50 - 80 prosentilla. Samankaltaista vähenemistä havaittiin, kun aliskireeni yhdistettiin muihin verenpainelääkkeisiin. Plasman reniiniaktiivisuuteen vaikuttavien erojen klinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Hypertensio

Aliskireenin antaminen hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa annoksina 150 mg ja 300 mg sai aikaan sekä systolisen että diastolisen verenpaineen annosriippuvaisen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun), jolloin diastolisen vasteen huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välinen suhde oli 300 mg:n annoksella enintään 98 %. 85 - 90 % suurimmasta verenpainetta alentavasta tehosta havaittiin 2 viikon kuluttua. Verenpainetta alentava teho jatkui pitkäkestoisen hoidon ajan ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Aliskireenia on tutkittu 1 864:llä iältään 65-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla ja 426:lla iältään 75-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla.

Aliskireenilla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa on osoitettu verenpainetta alentava vaikutus, joka on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin, myös ACE:n estäjiin ja angiotensiinireseptorin salpaajiin. Diureetteihin (hydroklooritiatsidiin) verrattuna aliskireenin 300 mg:n annos alensi

systolista/diastolista verenpainetta 17,0/12,3 mmHg verrattuna verenpaineen alenemiseen 14,4/10,5 mmHg 12 viikon mittaisen 25 mg annoksella toteutetun hydroklooritiatsidihoidon jälkeen.

Tutkimuksia yhdistelmähoitolla on tehty aliskireenin ja diureetti hydroklooritiatsidin, kalsiumkanavan salpaaja amlodipiinin ja beetasalpaaja atenololin kanssa. Nämä yhdistelmät olivat hyvin siedettyjä. Aliskireeni yhdistettynä hydroklooritiatsidiin osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen.

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireenia 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatsidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen verenpaineen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyttä oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriilia (14,2 %) kuin aliskireenia (4,4 %) saaneilla potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 % ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä, vähintään 65 vuotta täyttänyttä geriatrasta potilasta ja vähintään 75 vuotta täyttänyttä geriatrasta potilasta (30 %), aliskireeniannoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen lasku (systolisen ja diastolisen) lumelääkkeeseen verrattuna. 300 mg aliskireeniannoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeniannoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä kaikenikäisillä vanhuksilla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei ole ollut näyttöä ensimmäisen annoksen hypotensiosta, eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Komplisoitumatonta verenpainetautiä sairastavilla pelkkää aliskireenihoitoa saaneilla potilailla esiintyi liiallista hypotensiota melko harvoin (0,1 %). Hypotensio oli myös melko harvinaista (< 1 %) yhdistelmähoitossa muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden viikkojen aikana, mutta rebound-ilmiöstä verenpaineeseen tai plasman reniiniaktiivisuuteen ei ollut näyttöä.

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireenillä peruslääkityksen lisänä ei havaittu muutoksia kammion uudelleen muotoutumisessa (remodelling) verrattuna lumelääkkeeseen kun sitä mitattiin vasemman kammion loppusystolisena tilavuutena.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvausten ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireenia, esiintyi merkitsevästi enemmän hyperkalemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyjä arvioitiin kakkoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyypin 2 diabetestä ja kroonista munuaissairautta (todettu protenuria ja/tai $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaishäiriöt.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymiin estäjä tai angiotensiini II reseptorin

salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötäneet aliskireenihoidosta. Tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,11 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95 % luottamusväli: 1,00, 1,23, 2-suuntainen $p=0,05$). Lisäksi haittatapahtumien määrän havaittiin olleen suurempi aliskireenia saaneilla potilailla lumeryhmään verrattuna (37,9 % vs 30,2 %). Erityisesti munuaistoiminnan häiriöiden (14,0 % vs 12,1 %), hyperkalemian (38,9 % vs 28,8 %), hypotensioon liittyvien tapahtumien (19,7 % vs 16,2 %) ja todettujen aivohalvaus-päätetapahtumien (3,4 % vs 2,6 %) ilmaantuvuus oli lisääntynyt. Aivohalvausten määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Aliskireenin vaikutuksista sydän- ja verisuonitauteihin liittyvään kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei tällä hetkellä ole tietoa.

Pitkäaikaisesta tehosta aliskireenillä hoidetuilla sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa (ks. kohta 4.4).

Sydämen elektrofysiologia

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääke- ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin standardi- ja Holter-elektrokardiografiaa, ei raportoitu vaikutusta QT-ajaan.

Amlodipiini

Rasitron amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole.

Sydänlihaksen ja verenkiertoelimistön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkittävästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Kuten muillakin kalsiuminestäjillä, myös amlodipiinilla hoidetuilla potilailla, joilla on normaali kammion toiminta, sydämen toiminnan hemodynaamiset mittaukset levossa ja rasituksessa (tai tahdistuksessa) ovat yleensä osoittaneet pientä sydänindeksin nousua ilman mainittavia vaikutuksia dP/dt -arvoihin tai vasemman kammion loppudiasistoliseen paineeseen tai volyyymiin. Hemodynaamisissa tutkimuksissa amlodipiini ei ole vaikuttanut negatiivisesti lihassupistuksen voimaan, kun sitä on annettu terapeuttisia annoksia hyväkuntoisille eläimille ja ihmisille, ihmisille jopa samaan aikaan beetasalpaajien kanssa.

Amlodipiini ei muuta hyväkuntoisten eläinten eikä ihmisten sinussolmukkeiden toimintoja eikä eteiskammiojohtumista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa amlodipiinia annettiin yhdessä beetasalpaajien kanssa angina pectoris- tai verenpainepotilaille, ei havaittu EKG-muutoksia.

Amlodipiinilla on todettu edullisia vaikutuksia kroonista stabiilia angina pectorista, vasospastista anginaa ja angiografisesti todennettua sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kalsiumkanavan salpaajia, mukaan lukien amlodipiinia, on käytettävä varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska ne voivat suurentaa kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Hypertensiiviset potilaat

Uudempien hoitovaihtoehtojen, eli 2,5 - 10 mg/vrk amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) sekä 10 - 40 mg/vrk lisinopriilin (ACE:n estäjä), vertailemiseksi tiatsididiureetti klooritalidoniin (12,5 - 25 mg/vrk) ensilinjan hoitona lievän tai keskivaikean hypertension hoidossa tehtiin satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus ”Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT).

Yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta satunnaistettiin, ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuoden ajan. Näillä potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin lisäriskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kuukautta ennen tutkimukseen ottoa) tai jokin toinen ateroskleroottinen kardiovaskulaarisairaus (yhteensä 51,5 %), tyypin 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 35 mg/dl tai < 0,906 mmol/l (11,6 %), EKG:n tai kaikukuvauksen avulla todettu vasemman kammion hypertrofia (20,9 %), tupakointi (21,9 %).

Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli sepelvaltimotautikuolemien ja ei-fataalien sydäninfarktien yhdistelmä. Ensisijaisessa päätemuuttujassa ei ollut merkittävää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä: riskisuhde (RR) oli 0,98 %; 95 %:n luottamusväli 0,90 - 1,07 ja $p = 0,65$. Sekundaaristen päätemuuttujien osalta sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (yhdistetyn kardiovaskulaarisen päätemuuttujan osatekijä) oli merkittävästi suurempaa amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs 7,7 %, $RR = 1,28$; 95 %:n luottamusväli 1,25 - 1,52 ja $p < 0,001$). Kokonaiskuolleisuudessa ei kuitenkaan todettu merkittävää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä; $RR = 0,96$; 95 %:n luottamusväli 0,89 - 1,02, $p = 0,20$.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaaliosassa kiemuratiehyessä. Munuaiskuoressa on osoitettu olevan suuriaffiniteetisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaaliosassa kiemuratiehyessä. Tiatsididiureetit vaikuttavat kilpailemalla Cl^- -sitoutumiskohdasta ja estämällä siten Na^+Cl^- -kotransportterin toimintaa. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisimeytymismekanismiin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin eritystä yhä suurena määrinä) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityks lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumarvot pienenevät.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Rasitriion käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa essentiaalisen hypertension osalta (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmä

Suun kautta otettavaksi tarkoitettua, tablettimuotoista, aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia sisältävän kiinteän kombinaatiovalmisteen annostelun jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 1 - 2 tunnissa, amlodipiinin huippupitoisuus 8 tunnissa ja hydroklooritiatsidin huippupitoisuus 2 - 3 tunnissa. Aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin imeytymisnopeudet ja imeytyneet lääkeainemäärät olivat vastaavat kuin otettaessa kyseisiä lääkkeitä erillisinä lääkevalmisteina.

Ruokailun vaikutusta selvittäneessä tutkimuksessa, jossa potilaat ottivat 300/10/25 mg:n yhdistelmätabletin yhdessä vakioituneen runsasrasvaisen aterian kanssa, todettiin ruokailun hidastavan aliskireenin imeytymistä ja vähentävän yhdistelmävalmisteesta imeytyvän lääkeaineen määrää saman

verran kuin aliskireenimonoterapiainkin yhteydessä. Ruokailulla ei ollut vaikutusta kiinteän yhdistelmävalmisteen sisältämän amlodipiinin eikä hydroklooritiatsidin farmakokinetiikkaan.

Aliskireeni

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuneen imeytymisen jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 - 3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2 - 3 %.

Runsasrasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta (C_{max}) 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Vakaassa tilassa vähärasvaiset ateriat pienentävät plasman huippupitoisuutta (C_{max}) 76 % ja AUC_{0-tau} -arvoa 67 % hypertensiopotilailla. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5 - 7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti suonten ulkopuoliseen tilaan.

Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47 - 51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli: 34 - 41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana kanta-aineena ulosteeseen (78 %). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Metabolia tapahtuu CYP3A4-välitteisesti. Noin 0,6 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen suurenemiseen näiden suhteessa enemmän. 75 - 600 mg suuruisen kerta-annoksen jälkeen annoksen kaksinkertaistaminen suurentaa AUC-arvon noin 2,3-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,6-kertaiseksi. Vakaassa tilassa non-lineaarisuus saattaa olla vielä selkeämpi. Annossuhteen lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavien mekanismeja ei ole tunnistettu. Eräs mahdollinen mekanismi on transportterien saturoituminen imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisen puhdistumareitin varrella.

Pediatriset potilaat

Aliskireenihoidon farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:lle hypertensiota sairastavalle potilaalle (ikä 6-17 vuotta) annettiin päivittäin 2 mg/kg tai 6 mg/kg aliskireenia rakeina (3,125 mg/tabletti). Farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Tutkimuksesta saatu tieto ei viitannut, että iällä, painolla tai sukupuolella olisi merkittävää vaikutusta aliskireenin systeemiseen altistumiseen (ks. kohta 4.2).

Amlodipiini

Imeytyminen

Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6 - 12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 64 - 80 %. Ruuan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrassa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, ja 10 % kanta-aineesta sekä 60 % metaboliiteista erittyy virtsaan.

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30 - 50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7 - 8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen.

Lineaarisuus

Amlodipiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka terapeuttisella annosvälillä 5 - 10 mg.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti (t_{\max} noin 2 h).

Ruokailulla on vähäinen kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymiselle, jos sitäkään. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on 4 - 8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40 - 70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin kolminkertainen verrattuna plasman pitoisuuksiin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä pääosin muuttumattomana. Hydroklooritiatsidin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä ja kumuloituminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoituu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

Lineaarisuus

Hoitoannoksia käytettäessä lääkkeen keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen.

Erityispopulaatioryhmät

Potilaan sukupuolesta, iästä, painoindeksiästä ja etnisestä taustasta riippumatta Rasitrio on tehokas, kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääkitys aikuispotilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin takia Rasitriion käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on anuria tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3). Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.2).

Aliskireenin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Aliskireenin suhteellinen AUC ja huippupitoisuus vaihtelivat vakaassa tilassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 0,8-kertaisesta kaksinkertaiseen terveisiin potilaisiin nähden kerta-annoksen antamisen jälkeen. Havaitut vaikutukset eivät kuitenkaan korreloineet munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Aliskireenin aloitusannosta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Aliskireenia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annokseen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikassa (C_{\max} muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin.

Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoitoa saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisena, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Kuten lähes yksinomaan munuaisten kautta eliminoituvan lääkeaineen osalta on odotettavissakin, munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa suuresti hydroklooritiatsidin kinetiikkaan. Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvo ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu hydroklooritiatsidin AUC-arvon kolminkertaistuneen. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on todettu AUC:n suurentuneen kahdeksankertaiseksi.

Maksan vajaatoiminta

Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi aliskireenin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Sen vuoksi lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aliskireenihoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa.

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40 - 60 %. Varovaisuutta on siksi noudatettava hoidettaessa maksan vajaatoimintapotilaita.

Geriatriset potilaat

Tietoja Rasitriion aikaansaamasta systeemisestä altistuksesta geriatrisille potilaille ei ole. Kun aliskireenia käytetään yksinään, lääkkeen AUC-arvo on 50 % suurempi geriatrisilla henkilöillä (> 65-vuotiailla) kuin nuorilla henkilöillä. Plasman amlodipiinihuippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika iäkkäillä ja nuorilla potilailla. Amlodipiinin puhdistumalla on taipumus hidastua iän karttuessa, mikä johtaa AUC:n suurentumiseen ja eliminaation puoliintumisajan pitenemiseen geriatrisilla potilailla. Näin ollen suositellaan erityistä varovaisuutta annettaessa Rasitrio-hoitoa 65 vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, ja äärimmäistä varovaisuutta annettaessa Rasitrio-hoitoa 75 vuotiaille ja sitä vanhemmille (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilalla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla. Spesifiset tiedot hydroklooritiatsidin vaikutuksista iäkkäille potilaille puuttuvat.

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Rasitriion farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tämän potilasryhmän osalta. 74 hypertensiivisellä, 1 - 17 vuotiaalla lapsella (joista 34 potilasta oli 6 - 12 vuotiaita ja 28 potilasta 13 - 17 vuotiaita) on suoritettu farmakokineettinen tutkimus, jossa he saivat 1,25 - 20 mg amlodipiinia kerran tai kahdesti päivässä. Tyypillinen suun kautta otetun lääkkeen puhdistuma (CL/F) oli 6 - 12 vuotiailla pojilla 22,5 l/h ja tytöillä 16,4 l/h, sekä 13 - 17 vuotiailla pojilla 27,4 l/h ja tytöillä 21,3 l/h. Lääkkeelle altistumisessa havaittiin suurta vaihtelevuutta yksilöiden välillä. Alle 6-vuotiaiden lasten raportoidut tiedot ovat rajallisia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi- ja aliskireeni/amlodipiini -yhdistelmät

Prekliinisiä toksisuustutkimuksia yksinomaan Rasitrio-valmisteella ei ole suoritettu, sillä tällaiset tutkimukset on jo tehty lääkevalmisteen sisältämien yksittäisten komponenttien osalta.

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi- ja aliskireeni/amlodipiini -yhdistelmien toksisuusprofiilit on selvitetty kattavasti prekliinisissä tutkimuksissa. Molemmat yhdistelmät olivat yleisesti ottaen hyvin siedetyt rotilla. Kaksoisyhdistelmävalmisteilla suoritettujen, 2 ja 13 viikkoa kestäneiden, oraalisella annostelulla suoritettujen toksisuustutkimusten tulokset olivat yhdenmukaiset yksittäisillä lääkeainekomponenteilla suoritettujen tutkimusten tulosten kanssa.

Aliskireeni

Karsinogeenisuutta arvioitiin 2 vuoden mittaisessa tutkimuksessa rotilla ja 6 kuukauden mittaisessa siirtogeenisillä hiirillä toteutetussa tutkimuksessa. Karsinogeenisuutta ei havaittu. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adenokarsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Vaikka aliskireenilla on tunnettu ärsytystä mahdollisesti aiheuttava vaikutus, ihmisellä annoksella 300 mg terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettujen turvallisuusmarginaalien katsottiin olevan asianmukaiset, kun ne olivat 9 - 11-kertaisia ulosteiden pitoisuuksien perusteella ja 6-kertaisia limakalvojen pitoisuuksien perusteella verrattuna annoksella 250 mg/kg/vrk rotilla tehtyyn karsinogeenisuustutkimukseen.

Aliskireenilla ei havaittu mutageenisuustutkimuksissa mutageenisuutta *in vitro* eikä *in vivo*. Tutkimukset käsittivät analyysit *in vitro* bakteeri- ja nisäkässoluissa sekä arvioinnit *in vivo* rotilla.

Aliskireenin lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa ei tullut esiin käyttöä alkioon ja sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta, kun käytetyt annokset olivat enintään 600 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen, syntymää edeltävään kehitykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen ei havaittu rotilla, kun käytetyt annokset olivat enintään 250 mg/kg/vrk. Rotille ja kaniineille annetuilla annoksilla systeeminen altistus oli rotilla 1 - 4 kertaa suurempi ja kaniineilla 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella (300 mg).

Turvallisuusfarmakologiatutkimuksissa ei ilmennyt haitallisia vaikutuksia keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan. Löydökset eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa toistuvaisannoksilla olivat linjassa aliskireenin tunnetun paikallisen ärsytyspotentiaalain ja odotettujen farmakologisten vaikutusten kanssa.

Amlodipiini

Amlodipiinista on runsaasti sekä kluinistä että prekliinistä turvallisuustietoa.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m²] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m²) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermadien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

Hydroklooritiatsidi

Ennen hydroklooritiatsidin käyttöä ihmisellä tehtiin prekliinisiä tutkimuksia, joihin kuului *in vitro* geenitoksisuustestejä ja lisääntymistoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia jyrksijöillä. Hydroklooritiatsidin käytöstä on runsaasti kliinistä tietoa, joka on huomioitu asianmukaisissa kohdissa.

Hydroklooritiatsidilla ei todettu haitallisia vaikutuksia hiirten eikä rottien hedelmällisyyteen (kummankaan sukupuolen osalta), kun näille eläinlajeille annettiin enintään 100 mg/kg/vrk:n ja 4 mg/kg/vrk:n suuruisia lääkeannoksia ravinnon mukana ennen paritumista ja koko tiineyden ajan. Tällaiset hydroklooritiatsidiannokset vastaavat hiirten osalta 19-kertaista, ja rottien osalta 1,5-kertaista ihmisille suositeltua enimmäisannosta mg/m²:n perusteella laskien (laskelmissa oletusarvona 25 mg:n suun kautta otettava vuorokausiannos ja 60 kg painava potilas).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Povidoni

Magnesiumstearaatti

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli

Talkki

Punainen rautaoksidi (E 172)

Musta rautaoksidi (E 179)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:

2 vuotta

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-läpipainopakkaukset:

2 vuotta

PA/Alu/PVC - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:

Yksittäispakkaukset, joissa 14, 28, 56, 98 tablettia

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-läpipainopakkaukset:

Yksittäispakkaukset, joissa 30, 90 tablettia

Kerta-annospakkaukset (annoksittain perforoidut läpipainolevyt), joissa 56x1 tablettia

Monikerta-annospakkaukset (annoksittain perforoidut läpipainolevyt), joissa 98x1 tablettia

(2 pakkausta, joissa 49x1 tablettia molemmissa)

PA/Alu/PVC - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:

Yksittäispakkaukset, joissa 14, 28, 56 tablettia

Monipakkaukset, joissa 98 tablettia (2 pakkausta, joissa 49 tablettia molemmissa)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/025-036

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. marraskuuta 2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina), 10 mg amlodipiinia (besilaattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanpunainen, soikea, kupera, viistoreunainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”UIU” ja toiselle puolelle ”NVR”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rasitrio on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon korvaamaan sellaisten aikuispotilaiden aiempi hoito, joiden verenpaine on saatu riittävästi hallintaan käyttämällä yhtä aikaa vastaavia määriä aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia sisältäviä lääkkeitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on yksi Rasitrio-tabletti kerran vuorokaudessa.

Potilaat, jotka käyttävät samaan vuorokaudenaikaan erillisinä tabletteina otettavaa aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia, voivat siirtyä käyttämään vastaavat lääkeainemäärät kiinteänä kombinaationa sisältäviä Rasitrio-tabletteja.

Kiinteää yhdistelmävalmistetta on käytettävä vasta sen jälkeen, kun vakaa teho on saavutettu titraamalla sopivat annokset eri lääkeaineita yksinään sisältävien, samanaikaisesti annettavien valmisteiden avulla. Annos määritetään yksilöllisesti, ja sitä muutetaan potilaan kliinisen vasteen mukaan.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät, yli 65-vuotiaat potilaat

65 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden osalta on olemassa näyttöä lisääntyneestä hypotensioon liittyvien haittavaikutusten riskistä Rasitrio-hoidon yhteydessä. Erityistä varovaisuutta on siksi noudatettava annettaessa Rasitrio-hoitoa 65 vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille.

Suosittelun aliskireenin aloitusannos tälle potilasryhmälle on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäalenemää suurennettaessa annosta 300 mg:aan.

Iäkkäät, yli 75-vuotiaat potilaat

Kokemusta Rasitriion käytöstä 75 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa on hyvin rajallisesti (ks. kohta 5.2). Rasitriion käyttöä 75 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden

hoidossa on rajoitettava potilaisiin, joiden verenpaine on saatu hallintaan samanaikaisesti annettavien, aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia yksinään sisältävien valmisteiden avulla ilman hoidon aiheuttamia, turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita (koskee etenkin hypotensiota). Hoidossa suositellaan noudattamaan äärimmäistä huolellisuutta ja tavallista tiheämpää verenpaineen seuranta (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (arvioitu glomerulusten suodatus nopeus (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² ja 59-30 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on anuria ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Rasitriion samanaikainen käyttö yhdessä angiotensiini II -reseptorin salpaajien (ATR-salpaajien) tai angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) kanssa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Rasitrio on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tai potilaita, joilla on etenevä maksasairaus. Amlodipiinin annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Rasitriion turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta. Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kera. Rasitrio-tabletit tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Greippimehua ei saa nauttia samanaikaisesti Rasitrio-tablettien kanssa (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, muille dihydropyridiini johdoksille tai sulfonamidijohdoksille
- Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioödeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6)
- Anuria
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²)
- Hyponatremia, hyperkalsemia, oireinen hyperurikemia ja vaikeahoitoinen hypokalemia.
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin (P-gp) estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5)
- Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).
- Vaikea hypotensio
- Sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki)
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea aorttastenoosi)
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Jos ilmenee vaikeaa ja pitkään jatkuvaa ripulia, on Rasitrio-hoito lopetettava (ks. kohta 4.8).

Kuten kaikkia verenpainelääkkeitä käytettäessä, verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen kardiovaskulaarinen sairaus.

Oireista hypotensiota ilmeni useammin niillä komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla, joita hoidettiin Rasitriolla kuin niillä, joita hoidettiin kahden lääkkeen yhdistelmällä (aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hydroklooritiatsidi tai amlodipiini/hydroklooritiatsidi).

Hydroklooritiatsidin aiheuttamia yliherkkyysoireita saattaa esiintyä, mutta ne ovat kuitenkin yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergiaa tai astmaa.

Systeeminen lupus erythematosus

Tiatsidiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto

Alttiilla yksilöillä on raportoitu esiintyvän hypotensiota, pyörtymistä, aivahalvauksia, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaisten toiminnassa (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta), erityisesti silloin kun RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä on käytetty yhtäaikaan (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä samanaikaisesti aliskireenia ja angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjää (ACE:n estäjä) tai angiotensiini II-reseptorin salpaajaa (ATR-salpaaja) ei siksi suositella. Verenpainetta, munuaisten toimintaa ja elektrolyyttipitoisuuksia pitää tarkkailla tiiviisti, jos yhteiskäytön ajatellaan olevan täysin välttämätöntä.

Aliskireenin yhteiskäyttö ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3).

65 vuotiaat ja sitä vanhemmat geriatriset potilaat

Erityistä huolellisuutta on noudatettava annettaessa Rasitrio-lääkitystä 65 vuotta täyttäneille ja sitä vanhemmille geriatrisille potilaille. Oireista hypotensiota ilmeni useammin niillä komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla, joita hoidettiin Rasitriolla kuin niillä, joita hoidettiin kahden lääkkeen yhdistelmällä (aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hydroklooritiatsidi tai amlodipiini/hydroklooritiatsidi). 65 vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat ovat tavallista alttiimpia saamaan hypotensioon liittyviä haittavaikutuksia Rasitrio-hoidon yhteydessä (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

75 vuotiaat ja sitä vanhemmat geriatriset potilaat

Tietoja Rasitriion käytön tehosta ja turvallisuudesta 75 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa on vain hyvin rajallisesti. Hoidossa suositellaan noudattamaan äärimmäistä huolellisuutta ja tavallista tiheämpää verenpaineen seurantaa (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta

Kalsiumkanavan salpaajia (amlodipiini mukaan lukien) tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska ne voivat suurentaa kardiovaskulaaritapahtumien tai –kuolleisuuden riskiä.

Tietoja kardiovaskulaarikuolleisuudesta ja -sairastuvuudesta Rasitriolla hoidetuilla sydämen vajaatoimintapotilailla ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Aliskireenia tulee käyttää varoen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka käyttävät furosemidia tai torasemidia (ks. kohta 4.5).

Oireisen hypotension riski

Symptomaattista hypotensiota voi ilmetä Rasitrio-hoidon aloittamisen jälkeen seuraavissa tapauksissa:

- Potilailla, joilla on ilmeinen nestevaje tai potilailla, joilla on natriumvaje (esim. potilaat, jotka käyttävät diureetteja suurella annoksella) tai
- Aliskireenin samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien aineiden kanssa. Neste- tai natriumvaje on hoidettava ennen Rasitrio-hoidon antamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Rasitrio-hoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hypokalemia ja mahdollisesti samanaikaisesti ilmenevä hypomagnesemia on korjattu. Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hypokalemiaa tai pahentaa olemassa olevaa hypokalemiaa. Tiatsididiureetteja tulee annostella varoen potilaille, joilla on lisääntynyt kaliumin menetys, esimerkiksi suolan menetystä aiheuttavissa nefropatioissa ja prerenalisessa (kardiogeenisessä) munuaisten vajaatoiminnassa. Jos hydroklooritiatsidihoidon aikana kehittyä hypokalemia, Rasitrio-hoito on keskeytettävä kunnes kaliumtaso korjautuu ja on vakaa.

Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi kehittyä hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurempi, jos potilaalla on maksakirroosi, diureesi on kiihtynyt, potilas ei saa suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai hän saa samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Toisaalta markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentua yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjelmien mukaisesti. Aliskireenin yhteiskäyttö ACE:n estäjien tai ATR-salpaajien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.5 ja 4.8).

Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hyponatremiaa ja hypokloreemista alkaloosia tai pahentaa olemassa olevaa hyponatremiaa. Hyponatremiaa, johon liittyy neurologisia oireita (pahoinvointia, lisääntyvää sekavuutta, apatiaa), on havaittu. Hydroklooritiatsidihoidon tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hyponatremia on korjattu. Jos Rasitrio-hoidon aikana ilmenee vakavaa tai nopeasti kehittyvää hyponatremiaa, on hoito keskeytettävä kunnes normaali natriumtasapaino on saavutettu.

Kaikkia tiatsididiureetteja saavia potilaita tulisi seurata säännöllisesti elektrolyttihäiriöiden varalta, erityisesti kaliumin, natriumin ja magnesiumin, osalta.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Rasitrio-hoito tulee keskeyttää jos hoidon aikana potilaalle kehittyä hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoidon tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Ei ole osoitusta siitä, että Rasitrio vähentäisi tai ennaltaehkäisisi diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivaje on yleensä lievä, eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissiirtopotilaat

Tiatsididiureetit saattavat aiheuttaa atotemiaa kroonista munuaissairautta poteville. Kun Rasitriolääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien seurantaan mukaan lukien kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuudet. Tietoja ei ole saatavilla vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien [seerumin kreatiniini $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ tai $1,70 \text{ mg/dl}$ naisilla ja $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ tai $2,00 \text{ mg/dl}$ miehillä ja/tai arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$], joskus aiemmin dialyysihoitoa saaneiden, nefroottista oireyhtymää tai renovaskulaarista hypertensiota sairastavien hypertensiopotilaiden hoidosta Rasitrio on kontraindisoitu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastavien hypertensiopotilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Annosmuutokset eivät ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Rasitria, kuten muitakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden tai diabetes mellituksen yhteydessä. Aliskireenin käyttö yhdessä ACE:n estäjien tai ATR-salpaajien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa näitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Kokemusta Rasitriion käytöstä äskettäin munuaissiirron läpikäyneiden potilaiden hoidossa ei ole. Varovaisuuteen on siksi syytä näiden potilaiden osalta.

Maksan vajaatoiminta

Rasitrio on kontraindisoitu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla hypertensiopotilailla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Varovaisuutta on noudatettava, kun Rasitria annetaan lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille tai potilaille, joilla on etenevä maksasairaus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) lisääntyy potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annosmuutoksia ei ole määritetty.

Aorttaläpän tai mitraaliläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilattoreita käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen käytettäessä amlodipiinia sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesteroli- ja triglyseridi- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa Rasitrio-hoidon yhteydessä. Rasitriion käyttö yhdessä ATR-salpaajien ja ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes mellitus (ks. kohta 4.3).

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin vuoksi Rasitrio on vasta-aiheinen oireisen hyperurikemian yhteydessä (ks. kohta 4.3). Hydroklooritiatsidi saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta virtsahappopuhdistuman vähentymisen vuoksi ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa sekä laukaista kihdin sille alttiilla potilailla.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Rasitrio-hoito tulee keskeyttää jos hoidon

aikana potilaalle kehittyä hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Munuaisvaltimon ahtauma

Rasitrio-hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

Anafylaktiset reaktiot ja angioödeema

Anafylaktisia reaktioita on havaittu aliskireenin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (ks. kohta 4.8). Angioödeemaa tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla saaneilla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) (ks. kohta 4.8).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeemaa ja angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia annosteltiin yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa (ks. kohta 4.8).

Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita yliherkkyyksireaktioille.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrättäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos anafylaktisia reaktioita tai angioödeemaa ilmenee, Rasitrio-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seurantaa tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista allergisiin reaktioihin mahdollisesti viittaavista merkeistä lääkärille, etenkin, jos heillä ilmenee hengitys- tai nielemisongelmia, tai kasvojen, raajojen, silmien, huulten tai kielen turvotusta. Jos kielen, äänielimen ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyytapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Rasitrio-hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisenä, on suositeltavaa suojata auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan.

Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiedot Rasi-trion yhteisvaikutuksista

Hypertensiopotilailla suoritetussa populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei nähty viitteitä kliinisesti merkitsevistä muutoksista aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin vakaan tilan altistuksissa (AUC) ja C_{max} -arvoissa verrattuna vastaaviin, kahdella lääkeaineella toteutettuihin hoitoihin.

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet: Aliskireenin kaliumia säästävä vaikutus vähentää hydroklooritiatsidin kaliumvajausta aiheuttavaa vaikutusta. On kuitenkin todennäköistä, että hydroklooritiatsidin vaikutus seerumin kaliumarvoihin voimistuu, jos potilas käyttää myös muita lääkevalmisteita, joiden käytön yhteydessä voi esiintyä kaliumvajausta ja hypokalemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, kortikosteroidit, laksatiivit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH), amfoterisiini, karbenoksoloni, G-penisilliini, salisyylihappojohdokset). Toisaalta, samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Lääkevalmisteet, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa: Seerumin kaliumarvojen säännöllinen seuranta on suositeltavaa, jos Rasi-trio-hoitoa käytetään sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasin estäjät (COX-2-estäjät), asetyylisalisyylihappo ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet: NSAID-lääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. NSAID-lääkkeet voivat myös heikentää hydroklooritiatsidin diureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja hydroklooritiatsidin sekä NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi Rasi-trio-valmisteiden yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Tiedot aliskireenin interaktioista

Vasta-aiheiset yhdistelmät (ks. kohta 4.3)

- *Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto*

Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Voimakkaat P-glykoproteiinin (P-gp) estäjät*

Kerta-annoksella tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurensi aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-

kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.2)

- *Greippimehu*

Greippimehun ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja C_{max} :in pienemiseen. Yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Tämä pienentyminen johtuu todennäköisesti siitä, että greippimehu estää ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Rasitrion kanssa.

Samanaikaisessa käytössä noudatettava varovaisuutta

- *P-gp -yhteisvaikutukset*

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä. Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoija, pienensi yhdessä kliinisessä tutkimuksessa aliskireenin biologista hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoijat (mäkikuisma) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenillä, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudosisä / plasma -pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudosisä - kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp -kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

- *Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät:*

Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeutiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapon eritystä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireeniä ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

- *Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet*

Samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, suositellaan sen käytön suhteen noudatettavan varovaisuutta. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Furosemidi ja torasemidi*

Yhtäaikaisesti suun kautta otettuna aliskireeni ja furosemidi eivät vaikuttaneet aliskireenin farmakokinetiikkaan, mutta altistuminen furosemidille väheni 20-30 % (aliskireenin vaikutusta i.m. tai i.v. annosteltuun furosemidiin ei ole tutkittu). Toistuva-annoksisen furosemidin (60 mg/vrk) ja aliskireenin (300 mg/vrk) yhtäaikaisen käytön seurauksena natriumin erittyminen virtsaan väheni 31 % ja virtsan tilavuus pieneni 24 % neljän ensimmäisen tunnin aikana pelkkään furosemidin käyttöön verrattuna. Furosemidilla ja aliskireenillä (300 mg) yhtäaikaisesti hoidettujen potilaiden keskipaino (84,6 kg) oli suurempi kuin ainoastaan furosemidia saaneiden potilaiden paino (83,4 kg). Aliskireenin 150 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä furosemidin farmakokinetiikassa ja tehossa havaittiin vähäisempiä muutoksia.

Saatavilla oleva kliininen tieto ei osoittanut torasemidia käytettävän suuremmalla annoksella yhteiskäytössä aliskireenin kanssa. Torasemidin tiedetään erittyvän munuaisten kautta orgaanisia anioneja kuljettavien proteiinien (OAT) välityksellä. Aliskireeni erittyy hyvin vähän munuaisten kautta ja vain 0,6 % aliskireeniannoksesta päätyy virtsaan oraalisen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.2). Aliskireenin on kuitenkin todettu olevan orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin 1A2 (OATP1A2) substraatti (katso yhteisvaikutus orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjien kanssa), joten on mahdollista, että aliskireeni vähentää torasemidin plasmapitoisuutta estämällä sen imeytymistä.

Aliskireenia ja suun kautta otettavaa furosemidia tai torasemidia käyttävillä potilailla furosemidi-, torasemidi- tai aliskireenihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä suositellaan seuraamaan furosemidi- ja torasemidihoidon vaikutuksia, jotta voidaan välttää solunulkoisen nestetilavuuden muutokset ja mahdollinen liiallinen tilavuuskuormitus (ks. kohta 4.4).

- *Varfariini*

Aliskireenin vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

- *Ruoka-aineinteraktiot*

Aterioiden (sekä runsas- että vähärasvaisten) on osoitettu vähentävän aliskireenin imeytymistä olennaisesti (ks. kohta 4.2).

Yhdistelmät, joihin ei liity yhteisvaikutuksia

- Kliinisissä farmakokineettisissä aliskireenitutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi, selekoksibi, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti ja hydroklooritiatsidi. Yhteisvaikutuksia ei havaittu.
- Aliskireenin samanaikainen anto metformiinin (↓ 28 %), amlodipiinin (↑ 29 %) tai simetidiinin (↑ 19 %) kanssa johti aliskireenin plasman huippupitoisuuden (C_{max}) tai AUC-arvon muuttumiseen 20–30 %. Atorvastatiinin kanssa annettuna aliskireenin plasman vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suureni 50 %. Aliskireenin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin, metformiinin eikä amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Näin ollen aliskireenia sisältävien tai näiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa.
- Aliskireeni voi hieman laskea digoksiinin ja verapamiilin hyötyosuutta.
- *CYP450 -yhteisvaikutukset*
Aliskireeni ei estä CYP450-isoentsyymejä (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireeni ei indusoi CYP3A4-entsyymiä. Siksi aliskireenin ei odoteta vaikuttavan niiden lääkeaineiden systeemiseen altistukseen, joita nämä entsyymit estävät tai indusoivat tai jotka metaboloituvat niiden kautta. Aliskireeni metaboloituu hyvin vähäisessä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta. Siksi CYP450-isoentsyymien estosta tai induktiosta johtuvia yhteisvaikutuksia ei odoteta. CYP3A4:n estäjät vaikuttavat kuitenkin usein myös P-gp:hen. Sen takia lisääntynyttä aliskireenialtistusta voidaan odottaa yhteiskäytössä CYP3A4:n estäjien, jotka estävät myös P-gp:tä, kanssa (ks. muut P-gp:hen liittyvät viittaukset kohdassa 4.5).
- *P-gp:n substraatit tai heikot estäjät*
Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simetidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suureni 50 %. Koe-eläimillä P-gp:n on osoitettu olevan pääasiallinen aliskireenin hyötyosuutta määräävä tekijä. P-gp:n indusoijat (makikuisma, rifampisiini) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta.

- *Orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät:*

Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneita kuljettavien polypeptidien substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. kohta Greippimehu).

Tiedot amlodipiinin interaktioista

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus amlodipiiniin

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

- *CYP3A4 -estäjät*

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

- *CYP3A4-indusioijat*

CYP3A4:n induktoreiden vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoa. CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikainen käyttö saattaa pienentää amlodipiinin pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä amlodipiinia yhdessä CYP3A4:n induktoreiden kanssa.

- *Greippimehu*

Amlodipiinin antoa greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

- *Dantroleeni (infuusio)*

Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiotähtiä ja kardiiovärinäitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.

Amlodipiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

- Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus lisää muiden antihypertensiivisten lääkevalmisteiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

- Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77%:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.

Ei yhteisvaikutuksia

- Kliinisissä tutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin tai siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

Lisätietoa hydroklooritiatsidin yhteisvaikutuksista

Seuraavilla lääkevalmisteilla voi olla yhteisvaikutuksia tiatsididiureettien kanssa, jos niitä käytetään samanaikaisesti:

Ei suositeltavaa

- *Litium*

Tiatsidit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, joten hydroklooritiatsidin käyttö saattaa suurentaa litiumtoksisuuden riskiä. Litiumin ja hydroklooritiatsidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumarvojen huolellinen seuranta samanaikaisen käytön aikana on suositeltavaa.

Yhteiskäytössä noudatettava varovaisuutta

- *Alkoholi, barbituraatit tai narkoottiset aineet*

Tiatsididiureettien yhteiskäyttö muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (esim. aineet, jotka vähentävät keskushermoston sympaattista aktiivisuutta tai jotka aiheuttavat suoraa vasodilataatiota) voi vahvistaa ortostaattista hypotensiota.

- *Amantadiini*

Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

- *Diabeteslääkkeet (esim. insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)*

Tiatsidit voivat muuttaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4). Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohapposidoosin riskin.

- *Antikolinergiset aineet ja muut suoliston motiliteettiin vaikuttavat lääkevalmisteet*

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Käänteisesti oletetaan, että prokineettiset aineet, kuten sisapriili, voivat pienentää tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.

- *Kihtilääkkeet*

Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa. Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.

- *Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa*

Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, erityisesti ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja joidenkin antipsykoottien kanssa.

- *Seerumin natriumpitoisuuteen vaikuttavat lääkeaineet*

Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä sellaisten lääkeaineiden kuten antidepressanttien, antipsykoottien, anti epileptisten aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

- *Beetasalpaajat ja diatsoksidi*

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

- *Ioninvaihtajaresiinit*

Kolestyramiini tai kolestipoli vähentää tiatsididiureettien, mukaanlukien hydroklooritiatsidin, imeytymistä. Tämän johdosta tiatsididiureettien teho saattaa jäädä alle terapeuttilähtöisen vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annostelun porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoisi interaktion.

- *D-vitamiini ja kalsiumsuolat*

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalsemiaan potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemiaa (esim. lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, maligniteetin tai D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

- *Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit*

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat luustolihasrelaksanttien, kuten kurarejohdosten vaikutusta.

- *Sytotoksiset aineet*

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosfamidin, metotreksaatin) erittymistä munuaisteitse ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

- *Digoksiini tai muut digitaalisglykosidit*

Tiatsidien aiheuttama hypokalemia tai hypomagnesemia edistää digitaalisen aiheuttamien sydämen rytmihäiriöiden kehittymistä (ks. kohta 4.4).

- *Metyylidopa*

Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiaa potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti hydroklooritiatsidia ja metyyliidopaa.

- *Jodipitoiset varjoaineet*

Diureettien aiheuttama nestevajausta suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.

- *Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini)*

Hydroklooritiatsidi voi pienentää vastetta vasoaktiivisille amiineille kuten noradrenaliinille. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma eikä se estä niiden käyttöä.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy miehille ja naisille

Rasitrio-valmistetta määräävien terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava hedelmällisessä iässä oleville naisille mahdollisista raskaudenaikaisista riskeistä. Siirtyminen sopivaan vaihtoehtoiseen verenpainelääkitykseen tulee tehdä ennen suunniteltua raskautta, sillä raskautta suunnittelevien naisten ei pidä käyttää Rasitrio-lääkettä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireeni-käytöstä raskaana oleville naisille. Aliskireeni ei ollut teratogeeninen rotilla eikä kaniinilla (ks. kohta 5.3). Muihin suoraan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttaviin lääkeaineisiin voi liittyä vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. Kuten muitakaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään suoraan vaikuttavia lääkkeitä, myöskään aliskireeniä ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, ja lääke on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Amlodipiinin turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu ihmisellä. Lisääntymistutkimukset rotilla eivät antaneet viitteitä toksisuudesta lukuun ottamatta viivästyneitä ja pidentyneitä synnytyksiä 50 kertaa ihmiselle suositeltua maksimiannosta suuremmilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Raskauden aikainen käyttö on suositeltavaa ainoastaan kun ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja kun sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierroon heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Rasitrio-valmistetta ei pidä käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Rasitrio on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Jos raskaus todetaan meneillään olevan hoidon aikana, Rasitriion käyttö tulee lopettaa mahdollisimman pian.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö aliskireeni ja/tai amlodipiini ihmisen rintamaitoon. Aliskireeni erittyi imettävien rottien maitoon.

Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa.

Rasitrio-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Rasitrio-hoitoa käytetään imetyksaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä.

Hedelmällisyys

Rasitriion käyttöön liittyvät kliiniset tiedot hedelmällisyydestä puuttuvat.

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Rottien hedelmällisyydessä ei todettu muutoksia aliskireeniannoksin aina 250 mg/kg/vrk saakka ja hydroklooritiatsidiannoksin aina 4 mg/kg/vrk saakka (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin pidettävä mielessä, että Rasitrio- valmisteen käytön aikana voi toisinaan esiintyä huimausta tai väsymystä.

Amlodipiinillä voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos amlodipiinia käyttävät potilaat kärsivät huimauksesta, uneliaisuudesta, päänsärystä, väsymyksestä tai pahoinvoinnista, reaktiokyky voi olla heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmähoito

Alla esitetty Rasitriion turvallisuusprofiili perustuu Rasitriolla suoritettuihin kliinisiin tutkimuksiin sekä yksittäisten komponenttien, aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin, tunnettuihin turvallisuusprofileihin. Turvallisuustiedot Rasitriion käytöstä 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla ovat rajalliset.

Rasitrio-hoidon yhteydessä havaitut yleisimmät haittavaikutukset ovat hypotensio ja huimaus. Rasitrio-yhdistelmävalmisteen yksittäisillä lääkeaineilla (aliskireenilla, amlodipiinilla ja

hydroklooritiatsidilla) raportoituja, ja omissa taulukoissaan lueteltuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Rasitrion käytön yhteydessä.

Taulukko haittavaikutuksista:

Aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti, ja ne esitetään siten, että yleisin haittavaikutus mainitaan ensin: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Rasitrion- valmistetta koskevat tiedot

Hermosto	
Yleinen	Huimaus
Verisuonisto	
Yleinen	Hypotensio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Perifeerinen ödeema

Perifeerinen ödeema on tunnettu, annoksesta riippuvainen amlodipiinin haittavaikutus, ja sitä on raportoitu myös aliskireenin käytön yhteydessä markkinoille tulon jälkeen. Lyhytaikaisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin kahta vaikuttavaa ainetta sisältäviä yhdistelmäkontrollivalmisteita, perifeerisen ödeeman ilmaantuvuus Rasitrion käytön yhteydessä oli 7,1 %, kun vastaava luku aliskireeni/amlodipiini -yhdistelmällä oli 8,0 %, amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmällä 4,1 % ja aliskireeni/hydroklooritiatsidi -yhdistelmällä 2,0 %

Minkä tahansa hypotensioon mahdollisesti liittyvän haittavaikutuksen ilmaantuvuus lyhytaikaisessa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa oli Rasitrion osalta 4,9 % ja yhdistelmävalmisteiden osalta $\leq 3,7$ %. Ilmaantuvuus ≥ 65 -vuotiailla potilailla oli 10,2 % Rasitrionilla ja $\leq 5,4$ % yhdistelmävalmisteilla.

Yksittäisiä lääkeaineita koskevat lisätiedot

Jollakin yhdistelmävalmisteen sisältämästä kolmesta yksittäisestä lääkeaineesta aikaisemmin raportoituja muita haittavaikutuksia voi ilmetä Rasitrion käytön yhteydessä, vaikkei niitä olisikaan kliinisissä tutkimuksissa todettu.

Aliskireeni

Vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat anafylaktiset reaktiot ja angioödeema, joita on raportoitu lääkkeen markkinoille tulon jälkeen frekvenssillä ”harvinainen” (esiintyvät harvemmin kuin kerran 1 000 potilasta kohden). Yleisin haittavaikutus on ripuli.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko:

Tunnetut aliskireenin haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa käyttäen samaa luokittelua kuin aiemmin kiinteällä yhdistelmävalmisteella.

Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyysoireet
Sydän	Yleinen	Heitehuimaus
	Melko harvinainen	Sydämentykytys, perifeerinen ödeema
Verisuonisto	Melko harvinainen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli
Maksa ja sappi	Tuntematon	Maksan toimintahäiriö*, keltaisuus, hepatiitti, maksan vajaatoiminta**
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja suun limakalvon reaktiot, ihottuma, kutina, nokkosihottuma
	Harvinainen	Angioödeema, eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö
Tutkimukset	Yleinen	Hyperkalemia
	Melko harvinainen	Maksaentsyymipitoisuuksien nousu
	Harvinainen	Hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku, veren kreatiniinipitoisuuden nousu

*Yksittäisiä tapauksia maksan toimintahäiriöistä, joissa kliinisiä oireita ja laboratoriolöydöksiä merkittävästä maksan vajaatoiminnasta.

**Mukaan lukien äkillinen ja voimakasoireinen maksan vajaatoimintatapaus, joka raportoitiin markkinoille tulon jälkeen ja jossa syytä ei voida sulkea pois.

Tiettyjen häiriövaikutusten kuvaukset:

Aliskireenihoidon aikana on ilmennyt yliherkkyysoireita mukaan lukien anafylaktisia reaktioita ja angioödeemaa.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödeemaa ja yliherkkyysoireita ilmeni harvoin aliskireenihoidon aikana, ja sen ilmaantuvuus oli verrattavissa lumehoitoon ja vertailuvalmisteeseen.

Angioödeematapauksia tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävät lääkkeet (ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeematapauksia sekä angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia on käytetty yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa.

Yliherkkyysoireita (anafylaktiset reaktiot mukaan lukien) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Minkä tahansa yliherkkyysoireen/angioödeeman viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitystai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, huimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmeni osana yliherkkyysoireita.

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4).

Tutkimukset: Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aliskireeniin liittyi melko harvinaisissa tapauksissa tavanomaisten laboratoriotulosten kliinisesti merkittäviä muutoksia. Verenpainetauti sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aliskireeni ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia kokonaiskolesteroliarvoihin, HDL-kolesteroliarvoihin, triglyseridien paastoarvoihin, glukoosin tai virtsahapon paastoarvoihin.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Tällainen vaikutus on havaittu myös muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumpitoisuus: Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Pediatriset potilaat: Aliskireenihoitoa tutkittiin farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:llä 6-17-vuotiaalla hypertensiota sairastavalla lapsella. Tutkimuksesta saadun rajallisen turvallisuustiedon perusteella haittavaikutusten yleisyyden, laadun ja vakavuuden odotetaan olevan vastaava kuin aikuisilla, joilla on korkea verenpaine. Kuten myös muilla RAA-järjestelmän estäjillä, päänsärky on yleinen haittavaikutus lapsilla, joita hoidetaan aliskireenillä.

Amlodipiini

Veri ja imukudos	
Hyvin harvinainen	Leukopenia, trombositopenia
Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinainen	Allergiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin harvinainen	Hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen	Unettomuus, mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistus), masennus
Harvinainen	Sekavuus
Hermosto	
Yleinen	Uneliaisuus, päänsärky (erityisesti hoidon alussa)
Melko harvinainen	Vapina, makuhäiriöt, pyörtyminen, tunnottomuus, parestesia
Hyvin harvinainen	Hypertonia, perifeerinen neuropatia
Silmät	
Melko harvinainen	Näköhäiriöt (mukaan lukien kahtena näkeminen)
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Tinnitus

Sydän	
Yleinen	Sydämentykytys
Hyvin harvinainen	Sydäninfarkti, rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä)
Verisuonisto	
Yleinen	Punastuminen
Hyvin harvinainen	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	Hengenahdistus, nuha
Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Vatsakivut, pahoinvointi
Melko harvinainen	Oksentelu, dyspepsia, muutokset suolen toiminnassa (mukaan lukien ripuli ja ummetus), suun kuivuminen
Hyvin harvinainen	Pankreatiitti, gastriitti, ienhyperplasia
Maksa ja sappi	
Hyvin harvinainen	Hepatiitti, keltaisuus, maksaentsyymiarvojen suureneminen (yleensä yhteydessä kolestaasiin)
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen	Kaljuuntuminen, purppura, ihon vaalehtuminen, liukahikoilu, kutina, ihottumat, eksanteema
Hyvin harvinainen	Angioödeema, <i>erythema multiforme</i> , urtikaria, hilseilevä dermatiitti, Stevens-Johnsonin syndrooma, Quincken ödeema, valoherkkyys
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	Nilkkojen turvotus
Melko harvinainen	Nivelkivut, lihaskivut, lihaskouristukset, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen	Virtsaamishäiriöt, nokturia, tiheävirtsaus
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	Impotenssi, gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Turvotus, uupumus
Melko harvinainen	Rintakipu, voimattomuus, kipu, huonovointisuus
Tutkimukset	
Melko harvinainen	Painon nousu, painon lasku

Poikkeuksellisia tapauksina on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidia on määrätty laajasti useiden vuosien ajan ja toistuvasti suuremmilla annoksilla kuin mitä Rasitrio sisältää. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu pelkästään tiatsididiureetteja käyttävillä potilailla, mukaan lukien hydroklooritiatsidi:

Veri ja imukudos	
Harvinainen	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa
Hyvin harvinainen	Agranulosytoosi, luuydinlama, hemolyyttinen anemia, leukopenia
Tuntematon	Aplastinen anemia
Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinainen	Yliherkkyys
Aineenvaihdusta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Hypokalemia
Yleinen	Hyperurikemia, hypomagnesemia, hyponatremia
Harvinainen	Hyperkalsemia, hyperglykemia, diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen
Hyvin harvinainen	Hypokloreeminen alkaloosi
Psyykkiset häiriöt	
Harvinainen	Masentuneisuus, unihäiriöt
Hermosto	
Harvinainen	Huimaus, päänsärky, parestesiat
Silmät	
Harvinainen	Näön heikkeneminen
Tuntematon	Akuutti ahdaskulmaglaukooma
Sydän	
Harvinainen	Sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	
Yleinen	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin harvinainen	Hengitysvaikeus (mm. pneumoniitti ja keuhkoedeema)
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Ruokahalun väheneminen, lievä pahoinvointi ja oksentelu
Harvinainen	Epämiellyttävä tunne vatsassa, ummetus, ripuli
Hyvin harvinainen	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	
Harvinainen	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot
Harvinainen	Valoyliherkkyysreaktiot
Hyvin harvinainen	Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihosta, ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen, nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Tuntematon	Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon	Munuaisten toimintahäiriö, äkillinen munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen	Impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Tuntematon	Astenia, kuume
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousu
Harvinainen	Glukoosivirtsaisuus

4.9 Yliannostus

Oireet

Rasitriion yliannos ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, sillä aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä alentaa verenpainetta.

Aliskireeniyliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, joka liittyy aliskireenin verenpainetta alentavaan vaikutukseen.

Amlodipiinin osalta, käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että runsas yliannostus saattaa johtaa laajamittaiseen perifeeriseen vasodilataatioon ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa amlodipiinilla on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota, josta on saattanut olla seurauksena jopa fataali sokki.

Hydroklooritiatsidiyliannoksen yhteydessä esiintyy liiallisen voimakkaasta diureesista johtuvaa elektrolyyttivajaausta (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja nestehukkaa. Yliannoksen yleisimpiä oireita ja merkkejä ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihas-spasmeja ja/tai johtaa sydämen rytmihäiriöiden pahenemiseen, jos potilas käyttää samanaikaisesti digitalisglykosideja tai tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä.

Hoito

Jos potilaalla Rasitrio-yliannostuksen yhteydessä ilmenee oireista hypotensiota, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava.

Amlodipiinin yliannostuksesta johtuva kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii kardiovaskulaarijärjestelmän tukemista (sydämen ja keuhkojen toiminnan seuranta, raajojen kohoasento sekä kiertävän nestevolyymien ja virtsan määrän tarkkailu).

Vasokonstriktorista voi olla apua verisuonten tonuksen ja verenpaineen palauttamisessa, ellei tämän käytölle ole vasta-aihetta. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi olla hyödyllinen kumotessaan kalsiumkanavan salpaajien vaikutuksia.

Vatsahuuhtelu voi olla hyödyksi joissakin tapauksissa. On osoitettu, että aktiivihiiilen antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa 10 mg:n amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa amlodipiinin imeytymistä.

Amlodipiinin sitoutuessa runsaasti proteiineihin, dialyysihoidon ei odoteta olevan hyödyksi.

Hemodialyysihoidon saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritettussa tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen (< 2 % oraalista puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoidon ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeaineet; reniinestäjät; ATC-koodi: C09XA54

Rasitriossa on kolme verenpainetta alentavaa vaikuttavaa ainetta, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista hypertensiota: aliskireeni, joka kuuluu suoriin reniinestäjiin; amlodipiini, joka kuuluu kalsiumkanavan salpaajiin; sekä hydroklooritiatsidi, joka kuuluu tiatsididiureetteihin. Kaikkien näiden vaikuttavien aineiden yhdistetyt vaikutukset reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estoon, kalsiumkanavasalpaajavälitteiseen vasodilataatioon ja

natriumkloridin erittymiseen johtavat tehokkaampaan verenpaineen alenemiseen kuin mihin vastaavilla kahden lääkeaineen kombinaatioilla päästään.

Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmä

Verenpainepotilailla kerran vuorokaudessa annettu Rasitrio aikaansai kliinisesti merkitsevän, sekä systolista että diastolista verenpainetta alentavan vaikutuksen, joka säilyi koko 24 tunnin annosvälin ajan. Rasitriion tehokkaammin verenpainetta alentava vaikutus verrattuna vastaaviin kahden lääkeaineen kombinaatioihin oli nähtävissä jokaisena tuntina, ja myös varhaisina aamun tunteina (todettiin ympäri vuorokauden käytössä olleen ambulatoisen verenpaine seurannan avulla).

Rasitriion vaikutuksia selvitettiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa 1 181 potilaalla, joista lähtötilanteessa 773:n sairaus luokiteltiin kohtalaiseksi hypertensioksi (istuen mitattu systolinen verenpaine keskimäärin 160 - 180 mmHg) ja 408:n sairaus vaikeaksi hypertensioksi (istuen mitattu systolinen verenpaine keskimäärin > 180 mmHg). Suuri osa potilaista oli ylipainoisia (49 %) ja yli 14 %:lla koko tutkimuspopulaation potilaista oli diabetes. Tutkimuksen ensimmäisten neljän viikon ajan potilaat saivat joko aliskireenin/amlodipiinin/hydroklooritiatsidin (HCTZ) kolmoisyhdistelmää annoksella 150/5/12,5 mg (n = 308) tai aliskireenin/HCTZ:n (annoksella 150/12,5 mg; n = 295), aliskireenin/amlodipiinin (annoksella 150/5 mg; n = 282) tai amlodipiinin/HCTZ:n (annoksella 5/12,5 mg; n = 295) kaksoisyhdistelmää. Neljän viikon jälkeen kaikkien potilaiden annokset nostettiin suurempiin annoksiin neljän viikon kaksoissokkoutettua jatkojaksoa varten siten, että aliskireenin/amlodipiinin/HCTZ:n annokseksi tuli 300/10/25 mg, aliskireenin/HCTZ:n annokseksi 300/25 mg, aliskireenin/amlodipiinin annokseksi 300/10 mg ja amlodipiinin/HCTZ:n annokseksi 10/25 mg.

Tässä tutkimuksessa Rasitrio annostasolla 300/10/25 mg aikaansai kohtalaista - vaikeaa hypertensiota sairastavilla potilailla tilastollisesti merkitsevän, 37,9/20,6 mmHg:n verenpaineen (systolisen/diastolisen) alenemisen lähtötasosta verrattuna kaksoisyhdistelmiin. Vastaavat luvut aliskireenin/amlodipiinin yhdistelmällä (300/10 mg) oli 31,4/18,0 mmHg, aliskireenin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (300/25 mg) oli 28,0/14,3 mmHg ja amlodipiinin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (10/25 mg) oli 30,8/17,0 mmHg. Vaikeaa hypertensiota (systolinen verenpaine ≥ 180 mmHg) sairastavilla potilailla verenpaineen aleneminen lähtötasosta oli 49,5/22,5 mmHg Rasitriolla, kun vastaavat alenemat kaksoisyhdistelmillä olivat 38,1/17,6 mmHg aliskireenillä/amlodipiinilla (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg aliskireenillä/hydroklooritiatsidilla (300/25 mg) ja 39,9/17,8 mmHg amlodipiinilla/hydroklooritiatsidilla (10/25 mg). 588 potilaan alaryhmässä, jossa yli 65-vuotiaat olivat hyvin vähäisesti edustettuna ja yli 75-vuotiaita oli tätäkin vähemmän, aliskireenin/amlodipiinin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (300/10/25 mg) aikaansaatiin 39,7/21,1 mmHg:n systolisen/diastolisen verenpaineen lasku, kun vastaavat luvut olivat 31,3/18,74 mmHg aliskireenin/amlodipiinin yhdistelmällä (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg aliskireenin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (300/25 mg) ja 29,2/16,4 mmHg amlodipiinin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (10/25 mg) (alaryhmä koostui potilaista, joilla ei ollut poikkeavia verenpainelukemia eli systolisen verenpaineen mittausarvot eivät vaihdelleet ≥ 10 mmHg seurannan alussa eikä myöskään sen loppuessa). Rasitriion teho oli havaittavissa jo niin varhain kuin yhden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Kohtalaista - vaikeaa hypertensiota sairastavilla potilailla lääkkeen verenpainetta alentava vaikutus oli potilaan iästä, sukupuolesta, rodusta, painoindeksistä ja ylipainoon liittyvistä sairaustiloista (metabolinen oireyhtymä ja diabetes) riippumaton.

Rasitriohoitoon liittyi merkittävää plasman reniiniaktiivisuuden vähenemistä (PRA -34 %) verrattuna lähtötasoon, kun amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin kaksoisyhdistelmä puolestaan lisäsi plasman reniiniaktiivisuutta (+170 %). PRA-vaikutuksen eron kliinistä merkitystä ei toistaiseksi tunneta.

Eräässä 28 - 54 viikkoa kestäneessä, avoimessa turvallisuustutkimuksessa teho oli tutkimuksen toissijaisena päätemuuttujana. Tässä tutkimuksessa Rasitrio annoksella 300/10/25 mg aikaansai keskimäärin 37,3/21,8 mmHg:n (systolinen/diastolinen) verenpaineen alenemisen 28 - 54 hoitoviikon

kuluessa. Rasitriion tehon todettiin säilyneen vuoden kestäneen hoidon ajan ilman minkäänlaisia merkkejä tehon heikkenemisestä.

Satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa, 36 viikkoa kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa iäkkäillä potilailla, joiden verenpainetta ei oltu saatu kontrolliin aliskireenin/HCTZ:n 300/25 mg:n yhdistelmällä (systolinen verenpaine \geq 140 mmHg), todettiin kliinisesti merkittävää verenpaineen lisälaskua viikon 36 päätepisteessä sellaisilla potilailla, jotka saivat Rasitrio-valmistetta annoksella 300/10/25 mg (istuen mitatusta keskimääräisestä systolisen verenpaineen/diastolisen verenpaineen 15,0/8,6 mmHg:n alenemasta viikolla 22 päästiin 30,8/14,1 mmHg:n alenemaan viikon 36 päätepisteessä).

Tähän mennessä loppuun viedyissä tutkimuksissa yli 1 155 potilasta ovat saaneet Rasitriota, joista 182 potilasta ovat saaneet kyseistä lääkettä vuoden tai sitä pidemmän jakson ajan. Näissä tutkimuksissa Rasitrio-hoito oli hyvin siedetty aina 300 mg/10 mg/25 mg:n annoksiin saakka, ja haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus vastasi hypotensiota lukuun ottamatta haittavaikutusten ilmaantuvuutta vastaavilla kaksoislääkeyhdistelmillä. Lyhytaikaisessa kontrolloidussa tutkimuksessa minkä tahansa hypotensioon mahdollisesti liittyvän haittavaikutuksen ilmaantuvuus oli 4,9 % Rasitriolla, kun vastaava luku kaksoisyhdistelmillä oli \leq 3,7 %. Vähintään 65 vuotta täyttäneillä potilailla ilmaantuvuus oli 10,2 % Rasitriolla, kun vastaava luku kaksoisyhdistelmillä oli \leq 5,4 %.

Haittavaikutusten osalta ei nähty minkäänlaisia viitteitä siitä, että potilaan sukupuoli, ikä (oireista hypotensiota lukuun ottamatta), painoindeksi, rotu tai etninen tausta vaikuttaisivat ilmaantuvuuteen. Haittavaikutukset ovat yleisesti ottaen olleet lieviä ja luonteeltaan ohimeneviä. Yli 75-vuotiaita potilaita ja muita merkittäviä kardiovaskulaarisia sairauksia potevia potilaita koskevaa turvallisuusdataa on vain hyvin rajallisesti. Potilaan kokema kliininen haittavaikutus johti hoidon keskeyttämiseen 3,6 %:lla Rasitriota saaneista potilaista, kun vastaavat luvut kaksoisyhdistelmillä olivat 2,4 % aliskireenilla/amlodipiinilla, 0,7 % aliskireenilla/hydroklooritiatsidilla ja 2,7 % amlodipiinilla/hydroklooritiatsidilla.

Aliskireeni

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää sen aktivaatiokohdassa reniiniensyymiä estämällä ja estää siten angiotensinogeenin muuntumisen angiotensiini I:ksi ja pienentää angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuuksia. Kun muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävät lääkevalmisteet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) aiheuttavat kompensoivan plasman reniiniaktiivisuuden (plasma renin activity, PRA) lisääntymisen, aliskireenihoito vähentää sitä verenpainetauti sairastavilla noin 50 - 80 prosentilla. Samankaltaista vähenemistä havaittiin, kun aliskireeni yhdistettiin muihin verenpainelääkkeisiin. Plasman reniiniaktiivisuuteen vaikuttavien erojen klinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Hypertensio

Aliskireenin antaminen hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa annoksina 150 mg ja 300 mg sai aikaan sekä systolisen että diastolisen verenpaineen annosriippuvaisen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun), jolloin diastolisen vasteen huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välinen suhde oli 300 mg:n annoksella enintään 98 %. 85 - 90 % suurimmasta verenpainetta alentavasta tehosta havaittiin 2 viikon kuluttua. Verenpainetta alentava teho jatkui pitkäkestoisen hoidon ajan ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Aliskireenia on tutkittu 1 864:llä iältään 65-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla ja 426:lla iältään 75-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla.

Aliskireenilla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa on osoitettu verenpainetta alentava vaikutus, joka on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin, myös ACE:n estäjiin ja angiotensiinireseptorin salpaajiin. Diureetteihin (hydroklooritiatsidiin) verrattuna aliskireenin 300 mg:n annos alensi

systolista/diastolista verenpainetta 17,0/12,3 mmHg verrattuna verenpaineen alenemiseen 14,4/10,5 mmHg 12 viikon mittaisen 25 mg annoksella toteutetun hydroklooritiatsidihoidon jälkeen.

Tutkimuksia yhdistelmähoidolla on tehty aliskireenin ja diureetti hydroklooritiatsidin, kalsiumkanavan salpaaja amlodipiinin ja beetasalpaaja atenololin kanssa. Nämä yhdistelmät olivat hyvin siedettyjä. Aliskireeni yhdistettynä hydroklooritiatsidiin osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen.

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireenia 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatsidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen verenpaineen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyttä oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriilia (14,2 %) kuin aliskireenia (4,4 %) saaneilla potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 % ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä, vähintään 65 vuotta täyttänyttä geriatrasta potilasta ja vähintään 75 vuotta täyttänyttä geriatrasta potilasta (30 %), aliskireeniannoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen lasku (systolisen ja diastolisen) lumelääkkeeseen verrattuna. 300 mg aliskireeniannoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeniannoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä kaikenikäisillä vanhuksilla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei ole ollut näyttöä ensimmäisen annoksen hypotensiosta, eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Komplisoitumatonta verenpainetautiä sairastavilla pelkkää aliskireenihoitoa saaneilla potilailla esiintyi liiallista hypotensiota melko harvoin (0,1 %). Hypotensio oli myös melko harvinaista (< 1 %) yhdistelmähoidossa muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden viikkojen aikana, mutta rebound-ilmiöstä verenpaineeseen tai plasman reniiniaktiivisuuteen ei ollut näyttöä.

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireenillä peruslääkityksen lisänä ei havaittu muutoksia kammion uudelleen muotoutumisessa (remodelling) verrattuna lumelääkkeeseen kun sitä mitattiin vasemman kammion loppusystolisena tilavuutena.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvausten ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireenia, esiintyi merkitsevästi enemmän hyperkalemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyjä arvioitiin kakkoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyypin 2 diabetestä ja kroonista munuaissairautta (todettu protenuria ja/tai $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaishyötykomplikaatiot.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymiin estäjä tai angiotensiini II reseptorin

salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötäneet aliskireenihoidosta. Tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,11 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95 % luottamusväli: 1,00, 1,23, 2-suuntainen $p=0,05$). Lisäksi haittatapahtumien määrän havaittiin olleen suurempi aliskireenia saaneilla potilailla lumeryhmään verrattuna (37,9 % vs 30,2 %). Erityisesti munuaistoiminnan häiriöiden (14,0 % vs 12,1 %), hyperkalemian (38,9 % vs 28,8 %), hypotensioon liittyvien tapahtumien (19,7 % vs 16,2 %) ja todettujen aivohalvaus-päätetapahtumien (3,4 % vs 2,6 %) ilmaantuvuus oli lisääntynyt. Aivohalvausten määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Aliskireenin vaikutuksista sydän- ja verisuonitauteihin liittyvään kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei tällä hetkellä ole tietoa.

Pitkäaikaisesta tehosta aliskireenillä hoidetuilla sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa (ks. kohta 4.4).

Sydämen elektrofysiologia

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääke- ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin standardi- ja Holter-elektrokardiografiaa, ei raportoitu vaikutusta QT-ajaan.

Amlodipiini

Rasitron amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole.

Sydänlihaksen ja verenkiertoelimistön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkittävästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Kuten muillakin kalsiuminestäjillä, myös amlodipiinilla hoidetuilla potilailla, joilla on normaali kammion toiminta, sydämen toiminnan hemodynaamiset mittaukset levossa ja rasituksessa (tai tahdistuksessa) ovat yleensä osoittaneet pientä sydänindeksin nousua ilman mainittavia vaikutuksia dP/dt -arvoihin tai vasemman kammion loppudiasistoliseen paineeseen tai volyyymiin. Hemodynaamisissa tutkimuksissa amlodipiini ei ole vaikuttanut negatiivisesti lihassupistuksen voimaan, kun sitä on annettu terapeuttisia annoksia hyväkuntoisille eläimille ja ihmisille, ihmisille jopa samaan aikaan beetasalpaajien kanssa.

Amlodipiini ei muuta hyväkuntoisten eläinten eikä ihmisten sinussolmukkeiden toimintoja eikä eteiskammiojohtumista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa amlodipiinia annettiin yhdessä beetasalpaajien kanssa angina pectoris- tai verenpainepotilaille, ei havaittu EKG-muutoksia.

Amlodipiinilla on todettu edullisia vaikutuksia kroonista stabiilia angina pectorista, vasospastista anginaa ja angiografisesti todennettua sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kalsiumkanavan salpaajia, mukaan lukien amlodipiinia, on käytettävä varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska ne voivat suurentaa kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Hypertensiiviset potilaat

Uudempien hoitovaihtoehtojen, eli 2,5 - 10 mg/vrk amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) sekä 10 - 40 mg/vrk lisinopriilin (ACE:n estäjä), vertailemiseksi tiatsididiureetti klooritalidoniin (12,5 - 25 mg/vrk) ensilinjan hoitona lievän tai keskivaikean hypertension hoidossa tehtiin satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus ”Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT).

Yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta satunnaistettiin, ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuoden ajan. Näillä potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin lisäriskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kuukautta ennen tutkimukseen ottoa) tai jokin toinen ateroskleroottinen kardiovaskulaarisairaus (yhteensä 51,5 %), tyypin 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 35 mg/dl tai < 0,906 mmol/l (11,6 %), EKG:n tai kaikukuvauksen avulla todettu vasemman kammion hypertrofia (20,9 %), tupakointi (21,9 %).

Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli sepelvaltimotautikuolemien ja ei-fataalien sydäninfarktien yhdistelmä. Ensisijaisessa päätemuuttujassa ei ollut merkittävää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä: riskisuhde (RR) oli 0,98 %; 95 %:n luottamusväli 0,90 - 1,07 ja $p = 0,65$. Sekundaaristen päätemuuttujien osalta sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (yhdistetyn kardiovaskulaarisen päätemuuttujan osatekijä) oli merkittävästi suurempaa amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs 7,7 %, $RR = 1,28$; 95 %:n luottamusväli 1,25 - 1,52 ja $p < 0,001$). Kokonaiskuolleisuudessa ei kuitenkaan todettu merkittävää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä; $RR = 0,96$; 95 %:n luottamusväli 0,89 - 1,02, $p = 0,20$.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaalissa kiemuratiehyessä. Munuaiskuoressa on osoitettu olevan suuriaffiniteetisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaalissa kiemuratiehyessä. Tiatsididiureetit vaikuttavat kilpailemalla Cl^- -sitoutumiskohdasta ja estämällä siten Na^+Cl^- -kotransportterin toimintaa. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisimeytymismekanismeihin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin eritystä yhä suuressa määrin) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityis lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumarvot pienenevät.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Rasitriion käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa essentiaalisen hypertension osalta (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmä

Suun kautta otettavaksi tarkoitettun, tablettimuotoisen, aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia sisältävän kiinteän kombinaatiovalmisteiden annostelun jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 1 - 2 tunnissa, amlodipiinin huippupitoisuus 8 tunnissa ja hydroklooritiatsidin huippupitoisuus 2 - 3 tunnissa. Aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin imeytymisnopeudet ja imeytyneet lääkeainemäärät olivat vastaavat kuin otettaessa kyseisiä lääkkeitä erillisinä lääkevalmisteina.

Ruokailun vaikutusta selvittäneessä tutkimuksessa, jossa potilaat ottivat 300/10/25 mg:n yhdistelmätabletin yhdessä vakioidun runsasrasvaisen aterian kanssa, todettiin ruokailun hidastavan aliskireenin imeytymistä ja vähentävän yhdistelmävalmisteesta imeytyvän lääkeaineen määrää saman

verran kuin aliskireenimonoterapiainkin yhteydessä. Ruokailulla ei ollut vaikutusta kiinteän yhdistelmävalmisteen sisältämän amlodipiinin eikä hydroklooritiatsidin farmakokinetiikkaan.

Aliskireeni

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuneen imeytymisen jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 - 3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2 - 3 %.

Runsasrasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta (C_{max}) 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Vakaassa tilassa vähärasvaiset ateriat pienentävät plasman huippupitoisuutta (C_{max}) 76 % ja AUC_{0-tau}-arvoa 67 % hypertensiopotilailla. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5 - 7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti suonten ulkopuoliseen tilaan.

Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47 - 51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli: 34 - 41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana kanta-aineena ulosteeseen (78 %). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Metabolia tapahtuu CYP3A4-välitteisesti. Noin 0,6 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen suurenemiseen nähdyn suhteessa enemmän. 75 - 600 mg suuruisen kerta-annoksen jälkeen annoksen kaksinkertaistaminen suurentaa AUC-arvon noin 2,3-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,6-kertaiseksi. Vakaassa tilassa non-lineaarisuus saattaa olla vielä selkeämpi. Annossuhteen lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavien mekanismeja ei ole tunnistettu. Eräs mahdollinen mekanismi on transportterien saturoituminen imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisen puhdistumareitin varrella.

Pediatriset potilaat

Aliskireenihoidon farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:lle hypertensiota sairastavalle potilaalle (ikä 6-17 vuotta) annettiin päivittäin 2 mg/kg tai 6 mg/kg aliskireenia rakeina (3,125 mg/tabletti). Farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Tutkimuksesta saatu tieto ei viitannut, että iällä, painolla tai sukupuolella olisi merkittävää vaikutusta aliskireenin systeemiseen altistumiseen (ks. kohta 4.2).

Amlodipiini

Imeytyminen

Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6 - 12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 64 - 80 %. Ruuan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrassa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, ja 10 % kanta-aineesta sekä 60 % metaboliiteista erittyy virtsaan.

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30 - 50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7 - 8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen.

Lineaarisuus

Amlodipiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka terapeuttisella annosvälillä 5 - 10 mg.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti (t_{\max} noin 2 h).

Ruokailulla on vähäinen kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymiselle, jos sitäkään. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on 4 - 8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40 - 70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin kolminkertainen verrattuna plasman pitoisuuksiin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä pääosin muuttumattomana. Hydroklooritiatsidin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä ja kumuloituminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoituu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

Lineaarisuus

Hoitoannoksia käytettäessä lääkkeen keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen.

Erityispopulaatioryhmät

Potilaan sukupuolesta, iästä, painoindeksiästä ja etnisestä taustasta riippumatta Rasitrio on tehokas, kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääkitys aikuispotilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin takia Rasitriion käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on anuria tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3). Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.2).

Aliskireenin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Aliskireenin suhteellinen AUC ja huippupitoisuus vaihtelivat vakaassa tilassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 0,8-kertaisesta kaksinkertaiseen terveisiin potilaisiin nähden kerta-annoksen antamisen jälkeen. Havaitut vaikutukset eivät kuitenkaan korreloineet munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Aliskireenin aloitusannosta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Aliskireenia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annokseen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikassa (C_{\max} muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin.

Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoitoa saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisena, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Kuten lähes yksinomaan munuaisten kautta eliminoituvan lääkeaineen osalta on odotettavissakin, munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa suuresti hydroklooritiatsidin kinetiikkaan. Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvo ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu hydroklooritiatsidin AUC-arvon kolminkertaistuneen. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on todettu AUC:n suurentuneen kahdeksankertaiseksi.

Maksan vajaatoiminta

Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi aliskireenin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Sen vuoksi lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aliskireenihoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa.

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40 - 60 %. Varovaisuutta on siksi noudatettava hoidettaessa maksan vajaatoimintapotilaita.

Geriatriset potilaat

Tietoja Rasitriion aikaansaamasta systeemisestä altistuksesta geriatrisille potilaille ei ole. Kun aliskireenia käytetään yksinään, lääkkeen AUC-arvo on 50 % suurempi geriatrisilla henkilöillä (> 65-vuotiailla) kuin nuorilla henkilöillä. Plasman amlodipiinihuippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika iäkkäillä ja nuorilla potilailla. Amlodipiinin puhdistumalla on taipumus hidastua iän karttuessa, mikä johtaa AUC:n suurentumiseen ja eliminaation puoliintumisajan pitenemiseen geriatrisilla potilailla. Näin ollen suositellaan erityistä varovaisuutta annettaessa Rasitrio-hoitoa 65 vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, ja äärimmäistä varovaisuutta annettaessa Rasitrio-hoitoa 75 vuotiaille ja sitä vanhemmille (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilalla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla. Spesifiset tiedot hydroklooritiatsidin vaikutuksista iäkkäille potilaille puuttuvat.

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Rasitriion farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tämän potilasryhmän osalta. 74 hypertensiivisellä, 1 - 17 vuotiaalla lapsella (joista 34 potilasta oli 6 - 12 vuotiaita ja 28 potilasta 13 - 17 vuotiaita) on suoritettu farmakokineettinen tutkimus, jossa he saivat 1,25 - 20 mg amlodipiinia kerran tai kahdesti päivässä. Tyypillinen suun kautta otetun lääkkeen puhdistuma (CL/F) oli 6 - 12 vuotiailla pojilla 22,5 l/h ja tytöillä 16,4 l/h, sekä 13 - 17 vuotiailla pojilla 27,4 l/h ja tytöillä 21,3 l/h. Lääkkeelle altistumisessa havaittiin suurta vaihtelevuutta yksilöiden välillä. Alle 6-vuotiaiden lasten raportoidut tiedot ovat rajallisia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi- ja aliskireeni/amlodipiini -yhdistelmät

Prekliinisiä toksisuustutkimuksia yksinomaan Rasitrio-valmisteella ei ole suoritettu, sillä tällaiset tutkimukset on jo tehty lääkevalmisteen sisältämien yksittäisten komponenttien osalta.

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi- ja aliskireeni/amlodipiini -yhdistelmien toksisuusprofiilit on selvitetty kattavasti prekliinisissä tutkimuksissa. Molemmat yhdistelmät olivat yleisesti ottaen hyvin siedetyt rotilla. Kaksoisyhdistelmävalmisteilla suoritettujen, 2 ja 13 viikkoa kestäneiden, oraalisella annostelulla suoritettujen toksisuustutkimusten tulokset olivat yhdenmukaiset yksittäisillä lääkeainekomponenteilla suoritettujen tutkimusten tulosten kanssa.

Aliskireeni

Karsinogeenisuutta arvioitiin 2 vuoden mittaisessa tutkimuksessa rotilla ja 6 kuukauden mittaisessa siirtogeenisillä hiirillä toteutetussa tutkimuksessa. Karsinogeenisuutta ei havaittu. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adenokarsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Vaikka aliskireenilla on tunnettu ärsytystä mahdollisesti aiheuttava vaikutus, ihmisellä annoksella 300 mg terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettujen turvallisuusmarginaalien katsottiin olevan asianmukaiset, kun ne olivat 9 - 11-kertaisia ulosteiden pitoisuuksien perusteella ja 6-kertaisia limakalvojen pitoisuuksien perusteella verrattuna annoksella 250 mg/kg/vrk rotilla tehtyyn karsinogeenisuustutkimukseen.

Aliskireenilla ei havaittu mutageenisuustutkimuksissa mutageenisuutta *in vitro* eikä *in vivo*. Tutkimukset käsittivät analyysit *in vitro* bakteeri- ja nisäkässoluissa sekä arvioinnit *in vivo* rotilla.

Aliskireenin lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa ei tullut esiin häytöä alkioon ja sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta, kun käytetyt annokset olivat enintään 600 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen, syntymää edeltävään kehitykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen ei havaittu rotilla, kun käytetyt annokset olivat enintään 250 mg/kg/vrk. Rotille ja kaniineille annetuilla annoksilla systeeminen altistus oli rotilla 1 - 4 kertaa suurempi ja kaniineilla 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella (300 mg).

Turvallisuusfarmakologiatutkimuksissa ei ilmennyt haitallisia vaikutuksia keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan. Löydökset eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa toistuvaisannoksilla olivat linjassa aliskireenin tunnetun paikallisen ärsytyspotentiaalain ja odotettujen farmakologisten vaikutusten kanssa.

Amlodipiini

Amlodipiinista on runsaasti sekä kluinistä että prekliinistä turvallisuustietoa.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m²] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m²) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermadien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

Hydroklooritiatsidi

Ennen hydroklooritiatsidin käyttöä ihmisellä tehtiin prekliinisiä tutkimuksia, joihin kuului *in vitro* geenitoksisuustestejä ja lisääntymistoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia jyrksijöillä. Hydroklooritiatsidin käytöstä on runsaasti kliinistä tietoa, joka on huomioitu asianmukaisissa kohdissa.

Hydroklooritiatsidilla ei todettu haitallisia vaikutuksia hiirten eikä rottien hedelmällisyyteen (kummankaan sukupuolen osalta), kun näille eläinlajeille annettiin enintään 100 mg/kg/vrk:n ja 4 mg/kg/vrk:n suuruisia lääkeannoksia ravinnon mukana ennen pariutumista ja koko tiineyden ajan. Tällaiset hydroklooritiatsidiannokset vastaavat hiirten osalta 19-kertaista, ja rottien osalta 1,5-kertaista ihmisille suositeltua enimmäisannosta mg/m²:n perusteella laskien (laskelmissa oletusarvona 25 mg:n suun kautta otettava vuorokausiannos ja 60 kg painava potilas).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Povidoni

Magnesiumstearaatti

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli

Talkki

Punainen rautaoksidi (E 172)

Musta rautaoksidi (E 179)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:
2 vuotta

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-läpipainopakkaukset:
2 vuotta

PA/Alu/PVC - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:
18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:

Yksittäispakkaukset, joissa 14, 28, 56, 98 tablettia

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-läpipainopakkaukset:

Yksittäispakkaukset, joissa 30, 90 tablettia

Kerta-annospakkaukset (annoksittain perforoidut läpipainolevyt), joissa 56x1 tablettia

Monikerta-annospakkaukset (annoksittain perforoidut läpipainolevyt), joissa 98x1 tablettia

(2 pakkausta, joissa 49x1 tablettia molemmissa)

PA/Alu/PVC - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:

Yksittäispakkaukset, joissa 14, 28, 56 tablettia

Monipakkaukset, joissa 98 tablettia (2 pakkausta, joissa 49 tablettia molemmissa)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/037-048

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. marraskuuta 2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina), 10 mg amlodipiinia (besilaattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Ruskea, soikea, kupera, viistoreunainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”VIV” ja toiselle puolelle ”NVR”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rasitrio on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon korvaamaan sellaisten aikuispotilaiden aiempi hoito, joiden verenpaine on saatu riittävästi hallintaan käyttämällä yhtä aikaa vastaavia määriä aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia sisältäviä lääkkeitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on yksi Rasitrio-tabletti kerran vuorokaudessa.

Potilaat, jotka käyttävät samaan vuorokaudenaikaan erillisinä tabletteina otettavaa aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia, voivat siirtyä käyttämään vastaavat lääkeainemäärät kiinteänä kombinaationa sisältäviä Rasitrio-tabletteja.

Kiinteää yhdistelmävalmistetta on käytettävä vasta sen jälkeen, kun vakaa teho on saavutettu titraamalla sopivat annokset eri lääkeaineita yksinään sisältävien, samanaikaisesti annettavien valmisteiden avulla. Annos määritetään yksilöllisesti, ja sitä muutetaan potilaan kliinisen vasteen mukaan.

Erityispopulasryhmät

Iäkkäät, yli 65-vuotiaat potilaat

65 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden osalta on olemassa näyttöä lisääntyneestä hypotensioon liittyvien haittavaikutusten riskistä Rasitrio-hoidon yhteydessä. Erityistä varovaisuutta on siksi noudatettava annettaessa Rasitrio-hoitoa 65 vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille.

Suosittelun aliskireenin aloitusannos tälle potilasryhmälle on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäalenemää suurennettaessa annosta 300 mg:aan.

Iäkkäät, yli 75-vuotiaat potilaat

Kokemusta Rasitriion käytöstä 75 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa on hyvin rajallisesti (ks. kohta 5.2). Rasitriion käyttöä 75 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden

hoidossa on rajoitettava potilaisiin, joiden verenpaine on saatu hallintaan samanaikaisesti annettavien, aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia yksinään sisältävien valmisteiden avulla ilman hoidon aiheuttamia, turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita (koskee etenkin hypotensiota). Hoidossa suositellaan noudattamaan äärimmäistä huolellisuutta ja tavallista tiheämpää verenpaineen seuranta (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (arvioitu glomerulusten suodatus nopeus (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² ja 59-30 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on anuria ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Rasitriion samanaikainen käyttö yhdessä angiotensiini II -reseptorin salpaajien (ATR-salpaajien) tai angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) kanssa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Rasitrio on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tai potilaita, joilla on etenevä maksasairaus. Amlodipiinin annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Rasitriion turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta. Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kera. Rasitrio-tabletit tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Greippimehua ei saa nauttia samanaikaisesti Rasitrio-tablettien kanssa (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, muille dihydropyridiini johdoksille tai sulfonamidijohdoksille
- Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioödeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6)
- Anuria
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²)
- Hyponatremia, hyperkalsemia, oireinen hyperurikemia ja vaikeahoitoinen hypokalemia.
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin (P-gp) estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5)
- Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).
- Vaikea hypotensio
- Sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki)
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea aorttastenoosi)
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Jos ilmenee vaikeaa ja pitkään jatkuvaa ripulia, on Rasitrio-hoito lopetettava (ks. kohta 4.8).

Kuten kaikkia verenpainelääkkeitä käytettäessä, verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen kardiovaskulaarinen sairaus.

Oireista hypotensiota ilmeni useammin niillä komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla, joita hoidettiin Rasitriolla kuin niillä, joita hoidettiin kahden lääkkeen yhdistelmällä (aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hydroklooritiatsidi tai amlodipiini/hydroklooritiatsidi).

Hydroklooritiatsidin aiheuttamia yliherkkyysoireita saattaa esiintyä, mutta ne ovat kuitenkin yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergiaa tai astmaa.

Systeeminen lupus erythematosus

Tiatsidiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto

Alttiilla yksilöillä on raportoitu esiintyvän hypotensiota, pyörtymistä, aivahalvauksia, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaisten toiminnassa (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta), erityisesti silloin kun RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä on käytetty yhtäaikaan (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä samanaikaisesti aliskireenia ja angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjää (ACE:n estäjä) tai angiotensiini II-reseptorin salpaajaa (ATR-salpaaja) ei siksi suositella. Verenpainetta, munuaisten toimintaa ja elektrolyyttipitoisuuksia pitää tarkkailla tiiviisti, jos yhteiskäytön ajatellaan olevan täysin välttämätöntä.

Aliskireenin yhteiskäyttö ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3).

65 vuotiaat ja sitä vanhemmat geriatriset potilaat

Erityistä huolellisuutta on noudatettava annettaessa Rasitrio-lääkitystä 65 vuotta täyttäneille ja sitä vanhemmille geriatrisille potilaille. Oireista hypotensiota ilmeni useammin niillä komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla, joita hoidettiin Rasitriolla kuin niillä, joita hoidettiin kahden lääkkeen yhdistelmällä (aliskireeni/amlodipiini, aliskireeni/hydroklooritiatsidi tai amlodipiini/hydroklooritiatsidi). 65 vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat ovat tavallista alttiimpia saamaan hypotensioon liittyviä haittavaikutuksia Rasitrio-hoidon yhteydessä (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

75 vuotiaat ja sitä vanhemmat geriatriset potilaat

Tietoja Rasitriion käytön tehosta ja turvallisuudesta 75 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa on vain hyvin rajallisesti. Hoidossa suositellaan noudattamaan äärimmäistä huolellisuutta ja tavallista tiheämpää verenpaineen seurantaa (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta

Kalsiumkanavan salpaajia (amlodipiini mukaan lukien) tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska ne voivat suurentaa kardiovaskulaaritapahtumien tai –kuolleisuuden riskiä.

Tietoja kardiovaskulaarikuolleisuudesta ja -sairastuvuudesta Rasitriolla hoidetuilla sydämen vajaatoimintapotilailla ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Aliskireenia tulee käyttää varoen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka käyttävät furosemidia tai torasemidia (ks. kohta 4.5).

Oireisen hypotension riski

Symptomaattista hypotensiota voi ilmetä Rasitrio-hoidon aloittamisen jälkeen seuraavissa tapauksissa:

- Potilailla, joilla on ilmeinen neste-vaje tai potilailla, joilla on natriumvaje (esim. potilaat, jotka käyttävät diureetteja suurella annoksella) tai
- Aliskireenin samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien aineiden kanssa. Neste- tai natriumvaje on hoidettava ennen Rasitrio-hoidon antamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Rasitrio-hoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hypokalemia ja mahdollisesti samanaikaisesti ilmenevä hypomagnesemia on korjattu. Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hypokalemiaa tai pahentaa olemassa olevaa hypokalemiaa. Tiatsididiureetteja tulee annostella varoen potilaille, joilla on lisääntynyt kaliumin menetys, esimerkiksi suolan menetystä aiheuttavissa nefropatioissa ja prerenalisessa (kardiogeenisessä) munuaisten vajaatoiminnassa. Jos hydroklooritiatsidihoidon aikana kehittyä hypokalemia, Rasitrio-hoito on keskeytettävä kunnes kaliumtaso korjautuu ja on vakaa.

Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi kehittyä hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurempi, jos potilaalla on maksakirroosi, diureesi on kiihtynyt, potilas ei saa suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai hän saa samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Toisaalta markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentua yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin yhteiskäyttö ACE:n estäjien tai ATR-salpaajien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.5 ja 4.8).

Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hyponatremiaa ja hypokloreemista alkaloosia tai pahentaa olemassa olevaa hyponatremiaa. Hyponatremiaa, johon liittyy neurologisia oireita (pahoinvointia, lisääntyvää sekavuutta, apatiaa), on havaittu. Hydroklooritiatsidihoidon tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hyponatremia on korjattu. Jos Rasitrio-hoidon aikana ilmenee vakavaa tai nopeasti kehittyvää hyponatremiaa, on hoito keskeytettävä kunnes normaali natriumtasapaino on saavutettu.

Kaikkia tiatsididiureetteja saavia potilaita tulisi seurata säännöllisesti elektrolyttihäiriöiden varalta, erityisesti kaliumin, natriumin ja magnesiumin, osalta.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Rasitrio-hoito tulee keskeyttää jos hoidon aikana potilaalle kehittyä hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoidon tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Ei ole osoitusta siitä, että Rasitrio vähentäisi tai ennaltaehkäisisi diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivaje on yleensä lievä, eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissiirtopotilaat

Tiatsididiureetit saattavat aiheuttaa atotemiaa kroonista munuaissairautta poteville. Kun Rasitriolääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien seurantaan mukaan lukien kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuudet. Tietoja ei ole saatavilla vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien [seerumin kreatiniini $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ tai $1,70 \text{ mg/dl}$ naisilla ja $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ tai $2,00 \text{ mg/dl}$ miehillä ja/tai arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$], joskus aiemmin dialyysihoitoa saaneiden, nefroottista oireyhtymää tai renovaskulaarista hypertensiota sairastavien hypertensiopotilaiden hoidosta Rasitrio on kontraindisoitu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastavien hypertensiopotilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Annosmuutokset eivät ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Rasitrio, kuten muitakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden tai diabetes mellituksen yhteydessä. Aliskireenin käyttö yhdessä ACE:n estäjien tai ATR-salpaajien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa näitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Kokemusta Rasitriion käytöstä äskettäin munuaissiirron läpikäyneiden potilaiden hoidossa ei ole. Varovaisuuteen on siksi syytä näiden potilaiden osalta.

Maksan vajaatoiminta

Rasitrio on kontraindisoitu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla hypertensiopotilailla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Varovaisuutta on noudatettava, kun Rasitrio annetaan lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille tai potilaille, joilla on etenevä maksasairaus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) lisääntyy potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annosmuutoksia ei ole määritetty.

Aorttaläpän tai mitraaliläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilattoreita käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen käytettäessä amlodipiinia sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesteroli- ja triglyseridi- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa Rasitrio-hoidon yhteydessä. Rasitriion käyttö yhdessä ATR-salpaajien ja ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes mellitus (ks. kohta 4.3).

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin vuoksi Rasitrio on vasta-aiheinen oireisen hyperurikemian yhteydessä (ks. kohta 4.3). Hydroklooritiatsidi saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta virtsahappopuhdistuman vähentymisen vuoksi ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa sekä laukaista kihdin sille alttiilla potilailla.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia, ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Rasitrio-hoito tulee keskeyttää jos hoidon

aikana potilaalle kehittyä hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Munuaisvaltimon ahtauma

Rasitrio-hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

Anafylaktiset reaktiot ja angioödeema

Anafylaktisia reaktioita on havaittu aliskireenin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (ks. kohta 4.8). Angioödeemaa tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla saaneilla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) (ks. kohta 4.8).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeemaa ja angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia annosteltiin yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa (ks. kohta 4.8).

Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita yliherkkyyksireaktioille.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrättäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos anafylaktisia reaktioita tai angioödeemaa ilmenee, Rasitrio-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seuranta tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista allergisiin reaktioihin mahdollisesti viittaavista merkeistä lääkärille, etenkin, jos heillä ilmenee hengitys- tai nielemisongelmia, tai kasvojen, raajojen, silmien, huulten tai kielen turvotusta. Jos kielen, äänielimen ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyytapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Rasitrio-hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisenä, on suositeltavaa suojata auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan.

Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiedot Rasitriion yhteisvaikutuksista

Hypertensiopotilailla suoritetussa populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei nähty viitteitä kliinisesti merkitsevästä muutoksista aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin vakaan tilan altistuksissa (AUC) ja C_{\max} -arvoissa verrattuna vastaaviin, kahdella lääkeaineella toteutettuihin hoitoihin.

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet: Aliskireenin kaliumia säästävä vaikutus vähentää hydroklooritiatsidin kaliumvajausta aiheuttavaa vaikutusta. On kuitenkin todennäköistä, että hydroklooritiatsidin vaikutus seerumin kaliumarvoihin voimistuu, jos potilas käyttää myös muita lääkevalmisteita, joiden käytön yhteydessä voi esiintyä kaliumvajausta ja hypokaleemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, kortikosteroidit, laksatiivit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH), amfoterisiini, karbenoksoloni, G-penisilliini, salisyylihappojohdokset). Toisaalta, samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai muiden lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Lääkevalmisteet, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa: Seerumin kaliumarvojen säännöllinen seuranta on suositeltavaa, jos Rasitrio-hoitoa käytetään sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin poikkeava seerumin kaliumpitoisuus vaikuttaa (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasin estäjät (COX-2-estäjät), asetyylisalisyylihappo ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet: NSAID-lääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. NSAID-lääkkeet voivat myös heikentää hydroklooritiatsidin diureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja hydroklooritiatsidin sekä NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi Rasitrio-valmisteiden yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Tiedot aliskireenin interaktioista

Vasta-aiheiset yhdistelmät (ks. kohta 4.3)

- *Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto*

Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Voimakkaat P-glykoproteiinin (P-gp) estäjät*

Kerta-annoksella tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurensi aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-

kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.2)

- *Greippimehu*

Greippimehun ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja C_{max} :in pienemiseen. Yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Tämä pienentyminen johtuu todennäköisesti siitä, että greippimehu estää ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Rasitrion kanssa.

Samanaikaisessa käytössä noudatettava varovaisuutta

- *P-gp -yhteisvaikutukset*

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä. Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoija, pienensi yhdessä kliinisessä tutkimuksessa aliskireenin biologista hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoijat (mäkikuisma) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenilla, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudosisä / plasma -pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudosisä - kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp -kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

- *Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät:*

Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeutiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapon erityistä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireeniä ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

- *Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet*

Samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, suositellaan sen käytön suhteen noudatettavan varovaisuutta. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

- *Furosemidi ja torasemidi*

Yhtäaikaisesti suun kautta otettuna aliskireeni ja furosemidi eivät vaikuttaneet aliskireenin farmakokinetiikkaan, mutta altistuminen furosemidille väheni 20-30 % (aliskireenin vaikutusta i.m. tai i.v. annosteltuun furosemidiin ei ole tutkittu). Toistuva-annoksen furosemidin (60 mg/vrk) ja aliskireenin (300 mg/vrk) yhtäaikaisen käytön seurauksena natriumin erittyminen virtsaan väheni 31 % ja virtsan tilavuus pieneni 24 % neljän ensimmäisen tunnin aikana pelkkään furosemidin käyttöön verrattuna. Furosemidilla ja aliskireenilla (300 mg) yhtäaikaisesti hoidettujen potilaiden keskipaino (84,6 kg) oli suurempi kuin ainoastaan furosemidia saaneiden potilaiden paino (83,4 kg). Aliskireenin 150 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä furosemidin farmakokinetiikassa ja tehossa havaittiin vähäisempiä muutoksia.

Saatavilla oleva kliininen tieto ei osoittanut torasemidia käytettävän suuremmalla annoksella yhteiskäytössä aliskireenin kanssa. Torasemidin tiedetään erittyvän munuaisten kautta orgaanisia anioneja kuljettavien proteiinien (OAT) välityksellä. Aliskireeni erittyy hyvin vähän munuaisten kautta ja vain 0,6 % aliskireeniannoksesta päätyy virtsaan oraalisen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.2). Aliskireenin on kuitenkin todettu olevan orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin 1A2 (OATP1A2) substraatti (katso yhteisvaikutus orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjien kanssa), joten on mahdollista, että aliskireeni vähentää torasemidin plasmapitoisuutta estämällä sen imeytymistä.

Aliskireenia ja suun kautta otettavaa furosemidia tai torasemidia käyttävillä potilailla furosemidi-, torasemidi- tai aliskireenihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä suositellaan seuraamaan furosemidi- ja torasemidihoidon vaikutuksia, jotta voidaan välttää solunulkoisen nestetilavuuden muutokset ja mahdollinen liiallinen tilavuuskuormitus (ks. kohta 4.4).

- *Varfariini*

Aliskireenin vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

- *Ruoka-aineinteraktiot*

Aterioiden (sekä runsas- että vähärasvaisten) on osoitettu vähentävän aliskireenin imeytymistä olennaisesti (ks. kohta 4.2).

Yhdistelmät, joihin ei liity yhteisvaikutuksia

- Kliinisissä farmakokineettisissä aliskireenitutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi, selekoksibi, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti ja hydroklooritiatsidi. Yhteisvaikutuksia ei havaittu.
- Aliskireenin samanaikainen anto metformiinin (↓ 28 %), amlodipiinin (↑ 29 %) tai simetidiinin (↑ 19 %) kanssa johti aliskireenin plasman huippupitoisuuden (C_{max}) tai AUC-arvon muuttumiseen 20–30 %. Atorvastatiinin kanssa annettuna aliskireenin plasman vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suureni 50 %. Aliskireenin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin, metformiinin eikä amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Näin ollen aliskireenia sisältävien tai näiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa.
- Aliskireeni voi hieman laskea digoksiinin ja verapamiilin hyötyosuutta.
- *CYP450 -yhteisvaikutukset*
Aliskireeni ei estä CYP450-isoentsyymejä (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireeni ei indusoi CYP3A4-entsyymiä. Siksi aliskireenin ei odoteta vaikuttavan niiden lääkeaineiden systeemiseen altistukseen, joita nämä entsyymit estävät tai indusoivat tai jotka metaboloituvat niiden kautta. Aliskireeni metaboloituu hyvin vähäisessä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta. Siksi CYP450-isoentsyymien estosta tai induktiosta johtuvia yhteisvaikutuksia ei odoteta. CYP3A4:n estäjät vaikuttavat kuitenkin usein myös P-gp:hen. Sen takia lisääntynyttä aliskireenialtistusta voidaan odottaa yhteiskäytössä CYP3A4:n estäjien, jotka estävät myös P-gp:tä, kanssa (ks. muut P-gp:hen liittyvät viittaukset kohdassa 4.5).
- *P-gp:n substraatit tai heikot estäjät*
Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simetidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suureni 50 %. Koe-eläimillä P-gp:n on osoitettu olevan pääasiallinen aliskireenin hyötyosuutta määräävä tekijä. P-gp:n indusoijat (mäkikuisma, rifampisiini) voivat siten pienentää aliskireenin hyötyosuutta.

- *Orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät:*

Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneita kuljettavien polypeptidien substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. kohta Greippimehu).

Tiedot amlodipiinin interaktioista

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus amlodipiiniin

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

- *CYP3A4 -estäjät*

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasiin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

- *CYP3A4-indusioijat*

CYP3A4:n induktoreiden vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoa. CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikainen käyttö saattaa pienentää amlodipiinin pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä amlodipiinia yhdessä CYP3A4:n induktoreiden kanssa.

- *Greippimehu*

Amlodipiinin antoa greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

- *Dantroleeni (infuusio)*

Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiotähtiä ja kardiiovärinäitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.

Amlodipiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

- Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus lisää muiden antihypertensiivisten lääkevalmisteiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

- Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77%:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.

Ei yhteisvaikutuksia

- Kliinisissä tutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin tai siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

Lisätietoa hydroklooritiatsidin yhteisvaikutuksista

Seuraavilla lääkevalmisteilla voi olla yhteisvaikutuksia tiatsididiureettien kanssa, jos niitä käytetään samanaikaisesti:

Ei suositeltavaa

- *Litium*

Tiatsidit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, joten hydroklooritiatsidin käyttö saattaa suurentaa litiumtoksisuuden riskiä. Litiumin ja hydroklooritiatsidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumarvojen huolellinen seuranta samanaikaisen käytön aikana on suositeltavaa.

Yhteiskäytössä noudatettava varovaisuutta

- *Alkoholi, barbituraatit tai narkoottiset aineet*

Tiatsididiureettien yhteiskäyttö muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (esim. aineet, jotka vähentävät keskushermoston sympaattista aktiivisuutta tai jotka aiheuttavat suoraa vasodilataatiota) voi vahvistaa ortostaattista hypotensiota.

- *Amantadiini*

Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

- *Diabeteslääkkeet (esim. insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)*

Tiatsidit voivat muuttaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4). Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin.

- *Antikolinergiset aineet ja muut suoliston motiliteettiin vaikuttavat lääkevalmisteet*

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Käänteisesti oletetaan, että prokineettiset aineet, kuten sisapriidi, voivat pienentää tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.

- *Kihtilääkkeet*

Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa. Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.

- *Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa*

Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, erityisesti ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja joidenkin antipsykoottien kanssa.

- *Seerumin natriumpitoisuuteen vaikuttavat lääkeaineet*

Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä sellaisten lääkeaineiden kuten antidepressanttien, antipsykoottien, anti-epileptisten aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

- *Beetasalpaajat ja diatsoksidi*

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

- *Ioninvaihtajaresiinit*

Kolestyramiini tai kolestipoli vähentää tiatsididiureettien, mukaanlukien hydroklooritiatsidin, imeytymistä. Tämän johdosta tiatsididiureettien teho saattaa jäädä alle terapeutin vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annostelun porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoisi interaktion.

- *D-vitamiini ja kalsiumsuolat*

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalsemiaan potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemiaa (esim. lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, maligniteetin tai D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

- *Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit*

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat luustolihasrelaksanttien, kuten kurarejohdosten vaikutusta.

- *Sytotoksiset aineet*

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosfamidin, metotreksaatin) erittymistä munuaisteitse ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

- *Digoksiini tai muut digitaalisglykosidit*

Tiatsidien aiheuttama hypokalemia tai hypomagnesemia edistää digitaalisen aiheuttamien sydämen rytmihäiriöiden kehittymistä (ks. kohta 4.4).

- *Metyylidopa*

Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiaa potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti hydroklooritiatsidia ja metyyliidopaa.

- *Jodipitoiset varjoaineet*

Diureettien aiheuttama nestevajausta suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.

- *Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini)*

Hydroklooritiatsidi voi pienentää vastetta vasoaktiivisille amiineille kuten noradrenaliinille. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma eikä se estä niiden käyttöä.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy miehille ja naisille

Rasitrio-valmistetta määräävien terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava hedelmällisessä iässä oleville naisille mahdollisista raskaudenaikaisista riskeistä. Siirtyminen sopivaan vaihtoehtoiseen verenpainelääkitykseen tulee tehdä ennen suunniteltua raskautta, sillä raskautta suunnittelevien naisten ei pidä käyttää Rasitrio-lääkettä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireeni-käytöstä raskaana oleville naisille. Aliskireeni ei ollut teratogeeninen rotilla eikä kaniinilla (ks. kohta 5.3). Muihin suoraan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttaviin lääkeaineisiin voi liittyä vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. Kuten muitakaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään suoraan vaikuttavia lääkkeitä, myöskään aliskireeniä ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, ja lääke on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Amlodipiinin turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu ihmisellä. Lisääntymistutkimukset rotilla eivät antaneet viitteitä toksisuudesta lukuun ottamatta viivästyneitä ja pidentyneitä synnytyksiä 50 kertaa ihmiselle suositeltua maksimiannosta suuremmilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Raskauden aikainen käyttö on suositeltavaa ainoastaan kun ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja kun sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Rasitrio-valmistetta ei pidä käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Rasitrio on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Jos raskaus todetaan meneillään olevan hoidon aikana, Rasitriion käyttö tulee lopettaa mahdollisimman pian.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö aliskireeni ja/tai amlodipiini ihmisen rintamaitoon. Aliskireeni erittyi imettävien rottien maitoon.

Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa.

Rasitrio-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Rasitrio-hoitoa käytetään imetyksaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä.

Hedelmällisyys

Rasitriion käyttöön liittyvät kliiniset tiedot hedelmällisyydestä puuttuvat.

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Rottien hedelmällisyydessä ei todettu muutoksia aliskireeniannosin aina 250 mg/kg/vrk saakka ja hydroklooritiatsidiannosin aina 4 mg/kg/vrk saakka (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin pidettävä mielessä, että Rasitrio-valmisteen käytön aikana voi toisinaan esiintyä huimausta tai väsymystä.

Amlodipiinillä voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos amlodipiinia käyttävät potilaat kärsivät huimauksesta, uneliaisuudesta, päänsärystä, väsymyksestä tai pahoinvoinnista, reaktiokyky voi olla heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmähoito

Alla esitetty Rasitriion turvallisuusprofiili perustuu Rasitriolla suoritettuihin kliinisiin tutkimuksiin sekä yksittäisten komponenttien, aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin, tunnettuihin turvallisuusprofileihin. Turvallisuustiedot Rasitriion käytöstä 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla ovat rajalliset.

Rasitrio-hoidon yhteydessä havaitut yleisimmät haittavaikutukset ovat hypotensio ja huimaus. Rasitrio-yhdistelmävalmisteen yksittäisillä lääkeaineilla (aliskireenilla, amlodipiinilla ja

hydroklooritiatsidilla) raportoituja, ja omissa taulukoissaan lueteltuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Rasitrion käytön yhteydessä.

Taulukko haittavaikutuksista:

Aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti, ja ne esitetään siten, että yleisin haittavaikutus mainitaan ensin: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Rasitrion- valmistetta koskevat tiedot

Hermosto	
Yleinen	Huimaus
Verisuonisto	
Yleinen	Hypotensio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Perifeerinen ödeema

Perifeerinen ödeema on tunnettu, annoksesta riippuvainen amlodipiinin haittavaikutus, ja sitä on raportoitu myös aliskireenin käytön yhteydessä markkinoille tulon jälkeen. Lyhytaikaisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin kahta vaikuttavaa ainetta sisältäviä yhdistelmäkontrollivalmisteita, perifeerisen ödeeman ilmaantuvuus Rasitrion käytön yhteydessä oli 7,1 %, kun vastaava luku aliskireeni/amlodipiini -yhdistelmällä oli 8,0 %, amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmällä 4,1 % ja aliskireeni/hydroklooritiatsidi -yhdistelmällä 2,0 %

Minkä tahansa hypotensioon mahdollisesti liittyvän haittavaikutuksen ilmaantuvuus lyhytaikaisessa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa oli Rasitrion osalta 4,9 % ja yhdistelmävalmisteiden osalta $\leq 3,7$ %. Ilmaantuvuus ≥ 65 -vuotiailla potilailla oli 10,2 % Rasitrionilla ja $\leq 5,4$ % yhdistelmävalmisteilla.

Yksittäisiä lääkeaineita koskevat lisätiedot

Jollakin yhdistelmävalmisteen sisältämästä kolmesta yksittäisestä lääkeaineesta aikaisemmin raportoituja muita haittavaikutuksia voi ilmetä Rasitrion käytön yhteydessä, vaikkei niitä olisikaan kliinisissä tutkimuksissa todettu.

Aliskireeni

Vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat anafylaktiset reaktiot ja angioödeema, joita on raportoitu lääkkeen markkinoille tulon jälkeen frekvenssillä ”harvinainen” (esiintyvät harvemmin kuin kerran 1 000 potilasta kohden). Yleisin haittavaikutus on ripuli.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko:

Tunnetut aliskireenin haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa käyttäen samaa luokittelua kuin aiemmin kiinteällä yhdistelmävalmisteella.

Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyysoireet
Sydän	Yleinen	Heitehuimaus
	Melko harvinainen	Sydämentykytys, perifeerinen ödeema
Verisuonisto	Melko harvinainen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli
Maksa ja sappi	Tuntematon	Maksan toimintahäiriö*, keltaisuus, hepatiitti, maksan vajaatoiminta**
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja suun limakalvon reaktiot, ihottuma, kutina, nokkosihottuma
	Harvinainen	Angioödeema, eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö
Tutkimukset	Yleinen	Hyperkalemia
	Melko harvinainen	Maksaentsyymipitoisuuksien nousu
	Harvinainen	Hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku, veren kreatiniinipitoisuuden nousu

*Yksittäisiä tapauksia maksan toimintahäiriöistä, joissa kliinisiä oireita ja laboratoriolöydöksiä merkittävästä maksan vajaatoiminnasta.

**Mukaan lukien äkillinen ja voimakasoireinen maksan vajaatoimintatapaus, joka raportoitiin markkinoille tulon jälkeen ja jossa syytä ei voida sulkea pois.

Tiettyjen häiriövaikutusten kuvaukset:

Aliskireenihoidon aikana on ilmennyt yliherkkyysoireita mukaan lukien anafylaktisia reaktioita ja angioödeemiaa.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödeemiaa ja yliherkkyysoireita ilmeni harvoin aliskireenihoidon aikana, ja sen ilmaantuvuus oli verrattavissa lumehoitoon ja vertailuvalmisteeseen.

Angioödeematapauksia tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemiaa, mukaan lukien reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävät lääkkeet (ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeematapauksia sekä angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia on käytetty yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa.

Yliherkkyysoireita (anafylaktiset reaktiot mukaan lukien) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Minkä tahansa yliherkkyysoireen/angioödeemaan viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitystai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, huimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmeni osana yliherkkyysoireita.

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4).

Tutkimukset: Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aliskireeniin liittyi melko harvinaisissa tapauksissa tavanomaisten laboratoriotulosten kliinisesti merkittäviä muutoksia. Verenpainetauti sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aliskireeni ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia kokonaiskolesteroliarvoihin, HDL-kolesteroliarvoihin, triglyseridien paastoarvoihin, glukoosin tai virtsahapon paastoarvoihin.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Tällainen vaikutus on havaittu myös muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumpitoisuus: Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Pediatriset potilaat: Aliskireenihoitoa tutkittiin farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:llä 6-17-vuotiaalla hypertensiota sairastavalla lapsella. Tutkimuksesta saadun rajallisen turvallisuustiedon perusteella haittavaikutusten yleisyyden, laadun ja vakavuuden odotetaan olevan vastaava kuin aikuisilla, joilla on korkea verenpaine. Kuten myös muilla RAA-järjestelmän estäjillä, päänsärky on yleinen haittavaikutus lapsilla, joita hoidetaan aliskireenillä.

Amlodipiini

Veri ja imukudos	
Hyvin harvinainen	Leukopenia, trombositopenia
Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinainen	Allergiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin harvinainen	Hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen	Unettomuus, mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistus), masennus
Harvinainen	Sekavuus
Hermosto	
Yleinen	Uneliaisuus, päänsärky (erityisesti hoidon alussa)
Melko harvinainen	Vapina, makuhäiriöt, pyörtyminen, tunnottomuus, parestesia
Hyvin harvinainen	Hypertonia, perifeerinen neuropatia
Silmät	
Melko harvinainen	Näköhäiriöt (mukaan lukien kahtena näkeminen)
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Tinnitus

Sydän	
Yleinen	Sydämentykytys
Hyvin harvinainen	Sydäninfarkti, rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä)
Verisuonisto	
Yleinen	Punastuminen
Hyvin harvinainen	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	Hengenahdistus, nuha
Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Vatsakivut, pahoinvointi
Melko harvinainen	Oksentelu, dyspepsia, muutokset suolen toiminnassa (mukaan lukien ripuli ja ummetus), suun kuivuminen
Hyvin harvinainen	Pankreatiitti, gastriitti, ienhyperplasia
Maksa ja sappi	
Hyvin harvinainen	Hepatiitti, keltaisuus, maksaentsyymiarvojen suureneminen (yleensä yhteydessä kolestaasiin)
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen	Kaljuuntuminen, purppura, ihon vaalehtuminen, liihakiloilu, kutina, ihottumat, eksanteema
Hyvin harvinainen	Angioödeema, <i>erythema multiforme</i> , urtikaria, hilseilevä dermatiitti, Stevens-Johnsonin syndrooma, Quincken ödeema, valoherkkyys
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	Nilkkojen turvotus
Melko harvinainen	Nivelkivut, lihaskivut, lihaskouristukset, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen	Virtsaamishäiriöt, nokturia, tiheävirtsaus
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	Impotenssi, gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Turvotus, uupumus
Melko harvinainen	Rintakipu, voimattomuus, kipu, huonovointisuus
Tutkimukset	
Melko harvinainen	Painon nousu, painon lasku

Poikkeuksellisia tapauksina on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidia on määrätty laajasti useiden vuosien ajan ja toistuvasti suuremmilla annoksilla kuin mitä Rasitrio sisältää. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu pelkästään tiatsididiureetteja käyttävillä potilailla, mukaan lukien hydroklooritiatsidi:

Veri ja imukudos	
Harvinainen	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa
Hyvin harvinainen	Agranulosytoosi, luuydinlama, hemolyyttinen anemia, leukopenia
Tuntematon	Aplastinen anemia
Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinainen	Yliherkkyys
Aineenvaihdusta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Hypokalemia
Yleinen	Hyperurikemia, hypomagnesemia, hyponatremia
Harvinainen	Hyperkalsemia, hyperglykemia, diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen
Hyvin harvinainen	Hypokloreeminen alkaloosi
Psyykkiset häiriöt	
Harvinainen	Masentuneisuus, unihäiriöt
Hermosto	
Harvinainen	Huimaus, päänsärky, parestesiat
Silmät	
Harvinainen	Näön heikkeneminen
Tuntematon	Akuutti ahdaskulmaglaukooma
Sydän	
Harvinainen	Sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	
Yleinen	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin harvinainen	Hengitysvaikeus (mm. pneumoniitti ja keuhkoedeema)
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Ruokahalun väheneminen, lievä pahoinvointi ja oksentelu
Harvinainen	Epämielellinen tunne vatsassa, ummetus, ripuli
Hyvin harvinainen	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	
Harvinainen	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus
Iho ja ihonalainen kudokset	
Yleinen	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot
Harvinainen	Valoyliherkkyysreaktiot
Hyvin harvinainen	Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihosta, ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen, nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Tuntematon	Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon	Munuaisten toimintahäiriö, äkillinen munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen	Impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Tuntematon	Astenia, kuume
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousu
Harvinainen	Glukoosivirtsaisuus

4.9 Yliannostus

Oireet

Rasitriion yliannos ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, sillä aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä alentaa verenpainetta.

Aliskireeniyliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, joka liittyy aliskireenin verenpainetta alentavaan vaikutukseen.

Amlodipiinin osalta, käytävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että runsas yliannostus saattaa johtaa laajamittaiseen perifeeriseen vasodilataatioon ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa amlodipiinilla on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota, josta on saattanut olla seurauksena jopa fataali sokki.

Hydroklooritiatsidiyliannoksen yhteydessä esiintyy liiallisen voimakkaasta diureesista johtuvaa elektrolyyttivajaausta (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja nestehukkaa. Yliannoksen yleisimpiä oireita ja merkkejä ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihas-spasmeja ja/tai johtaa sydämen rytmihäiriöiden pahenemiseen, jos potilas käyttää samanaikaisesti digitalisglykosideja tai tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä.

Hoito

Jos potilaalla Rasitrio-yliannostuksen yhteydessä ilmenee oireista hypotensiota, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava.

Amlodipiinin yliannostuksesta johtuva kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii kardiovaskulaarijärjestelmän tukemista (sydämen ja keuhkojen toiminnan seuranta, raajojen kohoasento sekä kiertävän nestevolyymien ja virtsan määrän tarkkailu).

Vasokonstriktorista voi olla apua verisuonten tonuksen ja verenpaineen palauttamisessa, ellei tämän käytölle ole vasta-aihetta. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi olla hyödyllinen kumotessaan kalsiumkanavan salpaajien vaikutuksia.

Vatsahuuhtelu voi olla hyödyksi joissakin tapauksissa. On osoitettu, että aktiivihiiilen antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa 10 mg:n amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa amlodipiinin imeytymistä.

Amlodipiinin sitoutuessa runsaasti proteiineihin, dialyysihoidon ei odoteta olevan hyödyksi.

Hemodialyysihoidon saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritettussa tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen (< 2 % oraalista puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoidon ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeineet; reniinestäjät; ATC-koodi: C09XA54

Rasitriossa on kolme verenpainetta alentavaa vaikuttavaa ainetta, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista hypertensiota: aliskireeni, joka kuuluu suoriin reniinestäjiin; amlodipiini, joka kuuluu kalsiumkanavan salpaajiin; sekä hydroklooritiatsidi, joka kuuluu tiatsididiureetteihin. Kaikkien näiden vaikuttavien aineiden yhdistetyt vaikutukset reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estoon, kalsiumkanavasalpaajavälitteiseen vasodilataatioon ja

natriumkloridin erittymiseen johtavat tehokkaampaan verenpaineen alenemiseen kuin mihin vastaavilla kahden lääkeaineen kombinaatioilla päästään.

Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmä

Verenpainepotilailla kerran vuorokaudessa annettu Rasitrio aikaansai kliinisesti merkitsevän, sekä systolista että diastolista verenpainetta alentavan vaikutuksen, joka säilyi koko 24 tunnin annosvälin ajan. Rasitriion tehokkaammin verenpainetta alentava vaikutus verrattuna vastaaviin kahden lääkeaineen kombinaatioihin oli nähtävissä jokaisena tuntina, ja myös varhaisina aamun tunteina (todettiin ympäri vuorokauden käytössä olleen ambulatoisen verenpaine seurannan avulla).

Rasitriion vaikutuksia selvitettiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa 1 181 potilaalla, joista lähtötilanteessa 773:n sairaus luokiteltiin kohtalaiseksi hypertensioksi (istuen mitattu systolinen verenpaine keskimäärin 160 - 180 mmHg) ja 408:n sairaus vaikeaksi hypertensioksi (istuen mitattu systolinen verenpaine keskimäärin > 180 mmHg). Suuri osa potilaista oli ylipainoisia (49 %) ja yli 14 %:lla koko tutkimuspopulaation potilaista oli diabetes. Tutkimuksen ensimmäisten neljän viikon ajan potilaat saivat joko aliskireenin/amlodipiinin/hydroklooritiatsidin (HCTZ) kolmoisyhdistelmää annoksella 150/5/12,5 mg (n = 308) tai aliskireenin/HCTZ:n (annoksella 150/12,5 mg; n = 295), aliskireenin/amlodipiinin (annoksella 150/5 mg; n = 282) tai amlodipiinin/HCTZ:n (annoksella 5/12,5 mg; n = 295) kaksoisyhdistelmää. Neljän viikon jälkeen kaikkien potilaiden annokset nostettiin suurempiin annoksiin neljän viikon kaksoissokkoutettua jatkojaksoa varten siten, että aliskireenin/amlodipiinin/HCTZ:n annokseksi tuli 300/10/25 mg, aliskireenin/HCTZ:n annokseksi 300/25 mg, aliskireenin/amlodipiinin annokseksi 300/10 mg ja amlodipiinin/HCTZ:n annokseksi 10/25 mg.

Tässä tutkimuksessa Rasitrio annostasolla 300/10/25 mg aikaansai kohtalaista - vaikeaa hypertensiota sairastavilla potilailla tilastollisesti merkitsevän, 37,9/20,6 mmHg:n verenpaineen (systolisen/diastolisen) alenemisen lähtötasosta verrattuna kaksoisyhdistelmiin. Vastaavat luvut aliskireenin/amlodipiinin yhdistelmällä (300/10 mg) oli 31,4/18,0 mmHg, aliskireenin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (300/25 mg) oli 28,0/14,3 mmHg ja amlodipiinin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (10/25 mg) oli 30,8/17,0 mmHg. Vaikeaa hypertensiota (systolinen verenpaine \geq 180 mmHg) sairastavilla potilailla verenpaineen aleneminen lähtötasosta oli 49,5/22,5 mmHg Rasitriolla, kun vastaavat alenemat kaksoisyhdistelmillä olivat 38,1/17,6 mmHg aliskireenillä/amlodipiinilla (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg aliskireenillä/hydroklooritiatsidilla (300/25 mg) ja 39,9/17,8 mmHg amlodipiinilla/hydroklooritiatsidilla (10/25 mg). 588 potilaan alaryhmässä, jossa yli 65-vuotiaat olivat hyvin vähäisesti edustettuna ja yli 75-vuotiaita oli tätäkin vähemmän, aliskireenin/amlodipiinin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (300/10/25 mg) aikaansaatiin 39,7/21,1 mmHg:n systolisen/diastolisen verenpaineen lasku, kun vastaavat luvut olivat 31,3/18,74 mmHg aliskireenin/amlodipiinin yhdistelmällä (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg aliskireenin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (300/25 mg) ja 29,2/16,4 mmHg amlodipiinin/hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (10/25 mg) (alaryhmä koostui potilaista, joilla ei ollut poikkeavia verenpainelukemia eli systolisen verenpaineen mittausarvot eivät vaihdelleet \geq 10 mmHg seurannan alussa eikä myöskään sen loppuessa). Rasitriion teho oli havaittavissa jo niin varhain kuin yhden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Kohtalaista - vaikeaa hypertensiota sairastavilla potilailla lääkkeen verenpainetta alentava vaikutus oli potilaan iästä, sukupuolesta, rodusta, painoindeksistä ja ylipainoon liittyvistä sairaustiloista (metabolinen oireyhtymä ja diabetes) riippumaton.

Rasitriohoitoon liittyi merkittävää plasman reniiniaktiivisuuden vähenemistä (PRA -34 %) verrattuna lähtötasoon, kun amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin kaksoisyhdistelmä puolestaan lisäsi plasman reniiniaktiivisuutta (+170 %). PRA-vaikutuksen eron kliinistä merkitystä ei toistaiseksi tunneta.

Eräessä 28 - 54 viikkoa kestäneessä, avoimessa turvallisuustutkimuksessa teho oli tutkimuksen toissijaisena päätemuuttujana. Tässä tutkimuksessa Rasitrio annoksella 300/10/25 mg aikaansai keskimäärin 37,3/21,8 mmHg:n (systolinen/diastolinen) verenpaineen alenemisen 28 - 54 hoitoviikon

kuluessa. Rasitrion tehon todettiin säilyneen vuoden kestäneen hoidon ajan ilman minkäänlaisia merkkejä tehon heikkenemisestä.

Satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa, 36 viikkoa kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa iäkkäillä potilailla, joiden verenpainetta ei oltu saatu kontrolliin aliskireenin/HCTZ:n 300/25 mg:n yhdistelmällä (systolinen verenpaine \geq 140 mmHg), todettiin kliinisesti merkittävää verenpaineen lisälaskua viikon 36 päätepisteessä sellaisilla potilailla, jotka saivat Rasitrio-valmistetta annoksella 300/10/25 mg (istuen mitatusta keskimääräisestä systolisen verenpaineen/diastolisen verenpaineen 15,0/8,6 mmHg:n alenemasta viikolla 22 päästiin 30,8/14,1 mmHg:n alenemaan viikon 36 päätepisteessä).

Tähän mennessä loppuun viedyissä tutkimuksissa yli 1 155 potilasta ovat saaneet Rasitriaa, joista 182 potilasta ovat saaneet kyseistä lääkettä vuoden tai sitä pidemmän jakson ajan. Näissä tutkimuksissa Rasitrio-hoito oli hyvin siedetty aina 300 mg/10 mg/25 mg:n annoksiin saakka, ja haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus vastasi hypotensiota lukuun ottamatta haittavaikutusten ilmaantuvuutta vastaavilla kaksoislääkeyhdistelmillä. Lyhytaikaisessa kontrolloidussa tutkimuksessa minkä tahansa hypotensioon mahdollisesti liittyvän haittavaikutuksen ilmaantuvuus oli 4,9 % Rasitriolla, kun vastaava luku kaksoisyhdistelmillä oli \leq 3,7 %. Vähintään 65 vuotta täyttäneillä potilailla ilmaantuvuus oli 10,2 % Rasitriolla, kun vastaava luku kaksoisyhdistelmillä oli \leq 5,4 %.

Haittavaikutusten osalta ei nähty minkäänlaisia viitteitä siitä, että potilaan sukupuoli, ikä (oireista hypotensiota lukuun ottamatta), painoindeksi, rotu tai etninen tausta vaikuttaisivat ilmaantuvuuteen. Haittavaikutukset ovat yleisesti ottaen olleet lieviä ja luonteeltaan ohimeneviä. Yli 75-vuotiaita potilaita ja muita merkittäviä kardiovaskulaarisia sairauksia potevia potilaita koskevaa turvallisuusdataa on vain hyvin rajallisesti. Potilaan kokema kliininen haittavaikutus johti hoidon keskeyttämiseen 3,6 %:lla Rasitriaa saaneista potilaista, kun vastaavat luvut kaksoisyhdistelmillä olivat 2,4 % aliskireenilla/amlodipiinilla, 0,7 % aliskireenilla/hydroklooritiatsidilla ja 2,7 % amlodipiinilla/hydroklooritiatsidilla.

Aliskireeni

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää sen aktivaatiokohdassa reniiniensyymiä estämällä ja estää siten angiotensinogeenin muuntumisen angiotensiini I:ksi ja pienentää angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuuksia. Kun muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävät lääkevalmisteet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) aiheuttavat kompensoivan plasman reniiniaktiivisuuden (plasma renin activity, PRA) lisääntymisen, aliskireenihoito vähentää sitä verenpainetauti sairastavilla noin 50 - 80 prosentilla. Samankaltaista vähenemistä havaittiin, kun aliskireeni yhdistettiin muihin verenpainelääkkeisiin. Plasman reniiniaktiivisuuteen vaikuttavien erojen klinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Hypertensio

Aliskireenin antaminen hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa annoksina 150 mg ja 300 mg sai aikaan sekä systolisen että diastolisen verenpaineen annosriippuvaisen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun), jolloin diastolisen vasteen huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välinen suhde oli 300 mg:n annoksella enintään 98 %. 85 - 90 % suurimmasta verenpainetta alentavasta tehosta havaittiin 2 viikon kuluttua. Verenpainetta alentava teho jatkui pitkäkestoisen hoidon ajan ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Aliskireenia on tutkittu 1 864:llä iältään 65-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla ja 426:lla iältään 75-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla.

Aliskireenilla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa on osoitettu verenpainetta alentava vaikutus, joka on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin, myös ACE:n estäjiin ja angiotensiinireseptorin salpaajiin. Diureetteihin (hydroklooritiatsidiin) verrattuna aliskireenin 300 mg:n annos alensi

systolista/diastolista verenpainetta 17,0/12,3 mmHg verrattuna verenpaineen alenemiseen 14,4/10,5 mmHg 12 viikon mittaisen 25 mg annoksella toteutetun hydroklooritiatsidihoidon jälkeen.

Tutkimuksia yhdistelmähoitolla on tehty aliskireenin ja diureetti hydroklooritiatsidin, kalsiumkanavan salpaaja amlodipiinin ja beetasalpaaja atenololin kanssa. Nämä yhdistelmät olivat hyvin siedettyjä. Aliskireeni yhdistettynä hydroklooritiatsidiin osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen.

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireenia 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatsidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen verenpaineen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyttä oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriilia (14,2 %) kuin aliskireenia (4,4 %) saaneilla potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 % ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä, vähintään 65 vuotta täyttänyttä geriatrasta potilasta ja vähintään 75 vuotta täyttänyttä geriatrasta potilasta (30 %), aliskireeniannoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen lasku (systolisen ja diastolisen) lumelääkkeeseen verrattuna. 300 mg aliskireeniannoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeniannoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä kaikenikäisillä vanhuksilla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei ole ollut näyttöä ensimmäisen annoksen hypotensiosta, eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Komplisoitumatonta verenpainetautiä sairastavilla pelkkää aliskireenihoitoa saaneilla potilailla esiintyi liiallista hypotensiota melko harvoin (0,1 %). Hypotensio oli myös melko harvinaista (< 1 %) yhdistelmähoitossa muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden viikkojen aikana, mutta rebound-ilmiöstä verenpaineeseen tai plasman reniiniaktiivisuuteen ei ollut näyttöä.

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireenillä peruslääkityksen lisänä ei havaittu muutoksia kammion uudelleen muotoutumisessa (remodelling) verrattuna lumelääkkeeseen kun sitä mitattiin vasemman kammion loppusystolisena tilavuutena.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvausten ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireenia, esiintyi merkitsevästi enemmän hyperkalemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyjä arvioitiin kakkoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyypin 2 diabetestä ja kroonista munuaissairautta (todettu protenuria ja/tai $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaishyötykomplikaatiot.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjä tai angiotensiini II reseptorin

salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötynet aliskireenihoidosta. Tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,11 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95 % luottamusväli: 1,00, 1,23, 2-suuntainen $p=0,05$). Lisäksi haittatapahtumien määrän havaittiin olleen suurempi aliskireenia saaneilla potilailla lumeryhmään verrattuna (37,9 % vs 30,2 %). Erityisesti munuaistoiminnan häiriöiden (14,0 % vs 12,1 %), hyperkalemian (38,9 % vs 28,8 %), hypotensioon liittyvien tapahtumien (19,7 % vs 16,2 %) ja todettujen aivohalvaus-päätetapahtumien (3,4 % vs 2,6 %) ilmaantuvuus oli lisääntynyt. Aivohalvausten määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Aliskireenin vaikutuksista sydän- ja verisuonitauteihin liittyvään kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei tällä hetkellä ole tietoa.

Pitkäaikaisesta tehosta aliskireenillä hoidetuilla sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa (ks. kohta 4.4).

Sydämen elektrofysiologia

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääke- ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin standardi- ja Holter-elektrokardiografiaa, ei raportoitu vaikutusta QT-ajkaan.

Amlodipiini

Rasitron amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole.

Sydänlihaksen ja verenkiertoelimistön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkittävästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Kuten muillakin kalsiuminestäjillä, myös amlodipiinilla hoidetuilla potilailla, joilla on normaali kammion toiminta, sydämen toiminnan hemodynaamiset mittaukset levossa ja rasituksessa (tai tahdistuksessa) ovat yleensä osoittaneet pientä sydänindeksin nousua ilman mainittavia vaikutuksia dP/dt -arvoihin tai vasemman kammion loppudistaliseen paineeseen tai volyyymiin. Hemodynaamisissa tutkimuksissa amlodipiini ei ole vaikuttanut negatiivisesti lihassupistuksen voimaan, kun sitä on annettu terapeuttisia annoksia hyväkuntoisille eläimille ja ihmisille, ihmisille jopa samaan aikaan beetasalpaajien kanssa.

Amlodipiini ei muuta hyväkuntoisten eläinten eikä ihmisten sinussolmukkeiden toimintoja eikä eteiskammiojohtumista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa amlodipiinia annettiin yhdessä beetasalpaajien kanssa angina pectoris- tai verenpainepotilaille, ei havaittu EKG-muutoksia.

Amlodipiinilla on todettu edullisia vaikutuksia kroonista stabiilia angina pectorista, vasospastista anginaa ja angiografisesti todennettua sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kalsiumkanavan salpaajia, mukaan lukien amlodipiinia, on käytettävä varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska ne voivat suurentaa kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Hypertensiiviset potilaat

Uudempien hoitovaihtoehtojen, eli 2,5 - 10 mg/vrk amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) sekä 10 - 40 mg/vrk lisinopriilin (ACE:n estäjä), vertailemiseksi tiatsididiureetti klooritalidoniin (12,5 - 25 mg/vrk) ensilinjan hoitona lievän tai keskivaikean hypertension hoidossa tehtiin satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus ”Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT).

Yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta satunnaistettiin, ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuoden ajan. Näillä potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin lisäriskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kuukautta ennen tutkimukseen ottoa) tai jokin toinen ateroskleroottinen kardiovaskulaarisairaus (yhteensä 51,5 %), tyypin 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 35 mg/dl tai < 0,906 mmol/l (11,6 %), EKG:n tai kaikukuvauksen avulla todettu vasemman kammion hypertrofia (20,9 %), tupakointi (21,9 %).

Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli sepelvaltimotautikuolemien ja ei-fataalien sydäninfarktien yhdistelmä. Ensisijaisessa päätemuuttujassa ei ollut merkittävää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä: riskisuhde (RR) oli 0,98 %; 95 %:n luottamusväli 0,90 - 1,07 ja $p = 0,65$. Sekundaaristen päätemuuttujien osalta sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (yhdistetyn kardiovaskulaarisen päätemuuttujan osatekijä) oli merkittävästi suurempaa amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs 7,7 %, $RR = 1,28$; 95 %:n luottamusväli 1,25 - 1,52 ja $p < 0,001$). Kokonaiskuolleisuudessa ei kuitenkaan todettu merkittävää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä; $RR = 0,96$; 95 %:n luottamusväli 0,89 - 1,02, $p = 0,20$.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaaliossa kiemuratiehyessä. Munuaiskuoressa on osoitettu olevan suuriaffiniteetisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaaliossa kiemuratiehyessä. Tiatsididiureetit vaikuttavat kilpailemalla Cl^- -sitoutumiskohdasta ja estämällä siten Na^+Cl^- -kotransportterin toimintaa. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisimeytymismekanismeihin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin eritystä yhä suurena määrinä) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin eritystä lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumarvot pienenevät.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Rasitriion käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa essentiaalisen hypertension osalta (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi -yhdistelmä

Suun kautta otettavaksi tarkoitettuna, tablettimuotoisen, aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia sisältävän kiinteän kombinaatiovalmisteen annostelun jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 1 - 2 tunnissa, amlodipiinin huippupitoisuus 8 tunnissa ja hydroklooritiatsidin huippupitoisuus 2 - 3 tunnissa. Aliskireenin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin imeytymisnopeudet ja imeytyneet lääkeainemäärät olivat vastaavat kuin otettaessa kyseisiä lääkkeitä erillisinä lääkevalmisteina.

Ruokailun vaikutusta selvittäneessä tutkimuksessa, jossa potilaat ottivat 300/10/25 mg:n yhdistelmätabletin yhdessä vakioituneen runsasrasvaisen aterian kanssa, todettiin ruokailun hidastavan aliskireenin imeytymistä ja vähentävän yhdistelmävalmisteesta imeytyvän lääkeaineen määrää saman

verran kuin aliskireenimonoterapiainkin yhteydessä. Ruokailulla ei ollut vaikutusta kiinteän yhdistelmävalmisteen sisältämän amlodipiinin eikä hydroklooritiatsidin farmakokinetiikkaan.

Aliskireeni

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuneen imeytymisen jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 - 3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2 - 3 %.

Runsasrasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta (C_{max}) 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Vakaassa tilassa vähärasvaiset ateriat pienentävät plasman huippupitoisuutta (C_{max}) 76 % ja AUC_{0-tau} -arvoa 67 % hypertensiopotilailla. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5 - 7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti suonten ulkopuoliseen tilaan.

Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47 - 51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli: 34 - 41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana kanta-aineena ulosteeseen (78 %). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Metabolia tapahtuu CYP3A4-välitteisesti. Noin 0,6 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen suurenemiseen nähdyn suhteessa enemmän. 75 - 600 mg suuruisen kerta-annoksen jälkeen annoksen kaksinkertaistaminen suurentaa AUC-arvon noin 2,3-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,6-kertaiseksi. Vakaassa tilassa non-lineaarisuus saattaa olla vielä selkeämpi. Annossuhteen lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavien mekanismeja ei ole tunnistettu. Eräs mahdollinen mekanismi on transportterien saturoituminen imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisen puhdistumareitin varrella.

Pediatriset potilaat

Aliskireenihoidon farmakokineettisessä tutkimuksessa 39:lle hypertensiota sairastavalle potilaalle (ikä 6-17 vuotta) annettiin päivittäin 2 mg/kg tai 6 mg/kg aliskireenia rakeina (3,125 mg/tabletti). Farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Tutkimuksesta saatu tieto ei viitannut, että iällä, painolla tai sukupuolella olisi merkittävää vaikutusta aliskireenin systeemiseen altistumiseen (ks. kohta 4.2).

Amlodipiini

Imeytyminen

Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6 - 12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 64 - 80 %. Ruuan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrassa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, ja 10 % kanta-aineesta sekä 60 % metaboliiteista erittyy virtsaan.

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30 - 50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7 - 8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen.

Lineaarisuus

Amlodipiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka terapeuttisella annosvälillä 5 - 10 mg.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti (t_{\max} noin 2 h).

Ruokailulla on vähäinen kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymiselle, jos sitäkään. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on 4 - 8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40 - 70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin kolminkertainen verrattuna plasman pitoisuuksiin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä pääosin muuttumattomana. Hydroklooritiatsidin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä ja kumuloituminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoituu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

Lineaarisuus

Hoitoannoksia käytettäessä lääkkeen keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen.

Erityispopulaatioryhmät

Potilaan sukupuolesta, iästä, painoindeksiistä ja etnisestä taustasta riippumatta Rasitrio on tehokas, kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääkitys aikuispotilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin takia Rasitriion käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on anuria tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3). Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.2).

Aliskireenin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Aliskireenin suhteellinen AUC ja huippupitoisuus vaihtelivat vakaassa tilassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 0,8-kertaisesta kaksinkertaiseen terveisiin potilaisiin nähden kerta-annoksen antamisen jälkeen. Havaitut vaikutukset eivät kuitenkaan korreloineet munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Aliskireenin aloitusannosta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Aliskireenia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annokseen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikassa (C_{\max} muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin.

Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoitoa saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisena, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Kuten lähes yksinomaan munuaisten kautta eliminoituvan lääkeaineen osalta on odotettavissakin, munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa suuresti hydroklooritiatsidin kinetiikkaan. Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvo ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu hydroklooritiatsidin AUC-arvon kolminkertaistuneen. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on todettu AUC:n suurentuneen kahdeksankertaiseksi.

Maksan vajaatoiminta

Rasitrio on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi aliskireenin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Sen vuoksi lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aliskireenihoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa.

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40 - 60 %. Varovaisuutta on siksi noudatettava hoidettaessa maksan vajaatoimintapotilaita.

Geriatriset potilaat

Tietoja Rasitriion aikaansaamasta systeemisestä altistuksesta geriatrisille potilaille ei ole. Kun aliskireenia käytetään yksinään, lääkkeen AUC-arvo on 50 % suurempi geriatrisilla henkilöillä (> 65-vuotiailla) kuin nuorilla henkilöillä. Plasman amlodipiinihuippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika iäkkäillä ja nuorilla potilailla. Amlodipiinin puhdistumalla on taipumus hidastua iän karttuessa, mikä johtaa AUC:n suurentumiseen ja eliminaation puoliintumisajan pitenemiseen geriatrisilla potilailla. Näin ollen suositellaan erityistä varovaisuutta annettaessa Rasitrio-hoitoa 65 vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, ja äärimmäistä varovaisuutta annettaessa Rasitrio-hoitoa 75 vuotiaille ja sitä vanhemmille (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilalla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla. Spesifiset tiedot hydroklooritiatsidin vaikutuksista iäkkäille potilaille puuttuvat.

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Rasitriion farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tämän potilasryhmän osalta. 74 hypertensiivisellä, 1 - 17 vuotiaalla lapsella (joista 34 potilasta oli 6 - 12 vuotiaita ja 28 potilasta 13 - 17 vuotiaita) on suoritettu farmakokineettinen tutkimus, jossa he saivat 1,25 - 20 mg amlodipiinia kerran tai kahdesti päivässä. Tyypillinen suun kautta otetun lääkkeen puhdistuma (CL/F) oli 6 - 12 vuotiailla pojilla 22,5 l/h ja tytöillä 16,4 l/h, sekä 13 - 17 vuotiailla pojilla 27,4 l/h ja tytöillä 21,3 l/h. Lääkkeelle altistumisessa havaittiin suurta vaihtelevuutta yksilöiden välillä. Alle 6-vuotiaiden lasten raportoidut tiedot ovat rajallisia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi- ja aliskireeni/amlodipiini -yhdistelmät

Prekliinisiä toksisuustutkimuksia yksinomaan Rasitrio-valmisteella ei ole suoritettu, sillä tällaiset tutkimukset on jo tehty lääkevalmisteen sisältämien yksittäisten komponenttien osalta.

Aliskireeni/hydroklooritiatsidi- ja aliskireeni/amlodipiini -yhdistelmien toksisuusprofiilit on selvitetty kattavasti prekliinisissä tutkimuksissa. Molemmat yhdistelmät olivat yleisesti ottaen hyvin siedetyt rotilla. Kaksoisyhdistelmävalmisteilla suoritettujen, 2 ja 13 viikkoa kestäneiden, oraalisella annostelulla suoritettujen toksisuustutkimusten tulokset olivat yhdenmukaiset yksittäisillä lääkeainekomponenteilla suoritettujen tutkimusten tulosten kanssa.

Aliskireeni

Karsinogeenisuutta arvioitiin 2 vuoden mittaisessa tutkimuksessa rotilla ja 6 kuukauden mittaisessa siirtogeenisillä hiirillä toteutetussa tutkimuksessa. Karsinogeenisuutta ei havaittu. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adenokarsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Vaikka aliskireenilla on tunnettu ärsytystä mahdollisesti aiheuttava vaikutus, ihmisellä annoksella 300 mg terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettujen turvallisuusmarginaalien katsottiin olevan asianmukaiset, kun ne olivat 9 - 11-kertaisia ulosteiden pitoisuuksien perusteella ja 6-kertaisia limakalvojen pitoisuuksien perusteella verrattuna annoksella 250 mg/kg/vrk rotilla tehtyyn karsinogeenisuustutkimukseen.

Aliskireenilla ei havaittu mutageenisuustutkimuksissa mutageenisuutta *in vitro* eikä *in vivo*. Tutkimukset käsittivät analyysit *in vitro* bakteeri- ja nisäkässoluissa sekä arvioinnit *in vivo* rotilla.

Aliskireenin lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa ei tullut esiin käyttöä alkioon ja sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta, kun käytetyt annokset olivat enintään 600 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen, syntymää edeltävään kehitykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen ei havaittu rotilla, kun käytetyt annokset olivat enintään 250 mg/kg/vrk. Rotille ja kaniineille annetuilla annoksilla systeeminen altistus oli rotilla 1 - 4 kertaa suurempi ja kaniineilla 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella (300 mg).

Turvallisuusfarmakologiatutkimuksissa ei ilmennyt haitallisia vaikutuksia keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan. Löydökset eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa toistuvaisannoksilla olivat linjassa aliskireenin tunnetun paikallisen ärsytyspotentiaalain ja odotettujen farmakologisten vaikutusten kanssa.

Amlodipiini

Amlodipiinista on runsaasti sekä klinistä että prekliinistä turvallisuustietoa.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m²] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m²) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermadien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

Hydroklooritiatsidi

Ennen hydroklooritiatsidin käyttöä ihmisellä tehtiin prekliinisiä tutkimuksia, joihin kuului *in vitro* geenitoksisuustestejä ja lisääntymistoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia jyrksijöillä. Hydroklooritiatsidin käytöstä on runsaasti kliinistä tietoa, joka on huomioitu asianmukaisissa kohdissa.

Hydroklooritiatsidilla ei todettu haitallisia vaikutuksia hiirten eikä rottien hedelmällisyyteen (kummankaan sukupuolen osalta), kun näille eläinlajeille annettiin enintään 100 mg/kg/vrk:n ja 4 mg/kg/vrk:n suuruisia lääkeannoksia ravinnon mukana ennen paritumista ja koko tiineyden ajan. Tällaiset hydroklooritiatsidiannokset vastaavat hiirten osalta 19-kertaista, ja rottien osalta 1,5-kertaista ihmisille suositeltua enimmäisannosta mg/m²:n perusteella laskien (laskelmissa oletusarvona 25 mg:n suun kautta otettava vuorokausiannos ja 60 kg painava potilas).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Povidoni
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli
Talkki
Punainen rautaoksidi (E 172)
Musta rautaoksidi (E 172)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:
2 vuotta

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-läpipainopakkaukset:
2 vuotta

PA/Alu/PVC - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:
18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:

Yksittäispakkaukset, joissa 14, 28, 56, 98 tablettia

PVC/polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) - Alu-läpipainopakkaukset:

Yksittäispakkaukset, joissa 30, 90 tablettia

Kerta-annospakkaukset (annoksittain perforoidut läpipainolevyt), joissa 56x1 tablettia

Monikerta-annospakkaukset (annoksittain perforoidut läpipainolevyt), joissa 98x1 tablettia

(2 pakkausta, joissa 49x1 tablettia molemmissa)

PA/Alu/PVC - Alu-kalenteriläpipainopakkaukset:

Yksittäispakkaukset, joissa 14, 28, 56 tablettia

Monipakkaukset, joissa 98 tablettia (2 pakkausta, joissa 49 tablettia molemmissa)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/049-060

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. marraskuuta 2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ.

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvanhaltija toimittaa ALTITUDE-tutkimuksen loppuraportin, joka sisältää vuoden kestäneen turvallisuuden liittyvän tutkimuksen jatkovaiheen. Jatkovaihe kattaa aktiivihoitovaiheen tulokset, jotka ovat merkityksellisiä kahdelle eri cut off-päivämäärälle.	31. lokakuuta 2013

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKIT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**YKSITTÄISPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO/KERTA-ANNOSPAKKAUKSEN
PAHVIKOTELO (annoksittain perforoidut läpipainolevyt)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina), 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

14 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
56 tablettia
90 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/001	14 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/009	14 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/002	28 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/010	28 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/003	30 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/004	56 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/011	56 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/007	56 tablettia (PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)
EU/1/11/730/005	90 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/006	98 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**98 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (2 pakkausta, joissa
49 kalvopäällysteistä tablettia molemmissa) - ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina), 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

Kahdesta 49 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.
Kahdesta 49x1 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.

Ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/012

98 tablettia (2x49, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)

EU/1/11/730/008

98 tablettia (2x49x1, PVC/PCTFE kerta-annosläpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

98 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN (2 pakkausta, joissa 49 kalvopäällysteistä tablettia molemmissa) ULKOKOTELO BLUE BOX -TEKSTIN KERA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina), 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 tablettia sisältävä monipakkaus (koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta).
98 tablettia sisältävä monipakkaus (koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/012	98 tablettia (2x49, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/008	98 tablettia (2x49x1, PVC/PCTFE-kerta-annosläpänpakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKHOITUKSELLA

Rasitrio 150 mg/5 mg/0,5 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (PVC/PCTFE TAI PA/Alu/PVC)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUKSET) (PVC/PCTFE TAI PA/Alu/PVC)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**YKSITTÄISPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO/KERTA-ANNOSPAKKAUKSEN
PAHVIKOTELO (annoksittain perforoidut läpipainolevyt)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina), 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

14 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
56 tablettia
90 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/013	14 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/021	14 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/014	28 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/022	28 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/015	30 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/016	56 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/023	56 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/019	56 tablettia (PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)
EU/1/11/730/017	90 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/018	98 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

98 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (2 pakkausta, joissa 49 kalvopäällysteistä tablettia molemmissa) - ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina), 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

Kahdesta 49 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.
Kahdesta 49x1 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.

Ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/024

98 tablettia (2x49, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)

EU/1/11/730/020

98 tablettia (2x49x1, PVC/PCTFE kerta-annosläpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

98 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN (2 pakkausta, joissa 49 kalvopäällysteistä tablettia molemmissa) ULKOKOTELO BLUE BOX -TEKSTIN KERA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina), 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 tablettia sisältävä monipakkaus (koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta).
98 tablettia sisältävä monipakkaus (koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/024	98 tablettia (2x49, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/020	98 tablettia (2x49x1, PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKHOITUKSELLA

Rasitrio 300 mg/5 mg/0,5 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (PVC/PCTFE TAI PA/Alu/PVC)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUKSET) (PVC/PCTFE TAI PA/Alu/PVC)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**YKSITTÄISPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO/KERTA-ANNOSPAKKAUKSEN
PAHVIKOTELO (annoksittain perforoidut läpipainolevyt)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina), 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

14 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
56 tablettia
90 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/025	14 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/033	14 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/026	28 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/034	28 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/027	30 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/028	56 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/035	56 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/031	56 tablettia (PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)
EU/1/11/730/029	90 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/030	98 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

98 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (2 pakkausta, joissa 49 kalvopäällysteistä tablettia molemmissa) - ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina), 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

Kahdesta 49 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.
Kahdesta 49x1 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.

Ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/036

98 tablettia (2x49, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)

EU/1/11/730/032

98 tablettia (2x49x1, PVC/PCTFE kerta-annosläpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

98 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN (2 pakkausta, joissa 49 kalvopäällysteistä tablettia molemmissa) ULKOKOTELO BLUE BOX -TEKSTIN KERA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina), 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 tablettia sisältävä monipakkaus (koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta).
98 tablettia sisältävä monipakkaus (koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/036	98 tablettia (2x49, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/032	98 tablettia (2x49x1, PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKHOITUKSELLE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (PVC/PCTFE TAI PA/Alu/PVC)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUKSET) (PVC/PCTFE TAI PA/Alu/PVC)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**YKSITTÄISPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO/KERTA-ANNOSPAKKAUKSEN
PAHVIKOTELO (annoksittain perforoidut läpipainolevyt)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina), 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

14 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
56 tablettia
90 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/037	14 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/045	14 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/038	28 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/046	28 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/039	30 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/040	56 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/047	56 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/043	56 tablettia (PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)
EU/1/11/730/041	90 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/042	98 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**98 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (2 pakkausta, joissa
49 kalvopäällysteistä tablettia molemmissa) - ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina), 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

Kahdesta 49 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.
Kahdesta 49x1 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.

Ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/048

98 tablettia (2x49, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)

EU/1/11/730/044

98 tablettia (2x49x1, PVC/PCTFE kerta-annosläpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

98 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN (2 pakkausta, joissa 49 kalvopäällysteistä tablettia molemmissa) ULKOKOTELO BLUE BOX -TEKSTIN KERA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina), 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 tablettia sisältävä monipakkaus (koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta).
98 tablettia sisältävä monipakkaus (koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/048	98 tablettia (2x49, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/044	98 tablettia (2x49x1, PVC/PCTFE-kerta-annosläpänpakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKHOITUKSELLA

Rasitrio 300 mg/10 mg/2,5 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (PVC/PCTFE TAI PA/Alu/PVC)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUKSET) (PVC/PCTFE TAI PA/Alu/PVC)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**YKSITTÄISPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO/KERTA-ANNOSPAKKAUKSEN
PAHVIKOTELO (annoksittain perforoidut läpipainolevyt)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina), 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

14 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
56 tablettia
90 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/049	14 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/057	14 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/050	28 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/058	28 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/051	30 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/052	56 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/059	56 tablettia (PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/055	56 tablettia (PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)
EU/1/11/730/053	90 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/054	98 tablettia (PVC/PCTFE-läpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**98 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (2 pakkausta, joissa
49 kalvopäällysteistä tablettia molemmissa) - ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina), 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

Kahdesta 49 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.
Kahdesta 49x1 tablettia sisältävästä kotelosta muodostuvan monipakkauksen osa.

Ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/060

98 tablettia (2x49, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)

EU/1/11/730/056

98 tablettia (2x49x1, PVC/PCTFE kerta-annosläpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

98 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN (2 pakkausta, joissa 49 kalvopäällysteistä tablettia molemmissa) ULKOKOTELO BLUE BOX -TEKSTIN KERA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (aliskireenihemifumaraattina), 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 tablettia sisältävä monipakkaus (koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta).
98 tablettia sisältävä monipakkaus (koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/730/060	98 tablettia (2x49, PA/Alu/PVC-läpipainopakkaus)
EU/1/11/730/056	98 tablettia (2x49x1, PVC/PCTFE-kerta-annosläpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKHOITUKSELLA

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (PVC/PCTFE TAI PA/Alu/PVC)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUKSET) (PVC/PCTFE TAI PA/Alu/PVC)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rasitrio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rasitrio tabletteja
3. Miten Rasitrio tabletteja käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rasitrio tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rasitrio on ja mihin sitä käytetään

Mitä Rasitrio on

Rasitrio-tabletit sisältävät kolmea vaikuttavaa ainetta, aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia. Kaikki nämä aineet auttavat alentamaan kohonnutta verenpainetta (hypertensiota).

- Aliskireeni on reniininestäjien lääkeaineryhmään kuuluva aine. Tällaiset lääkkeet vähentävät elimistön tuottaman angiotensiini II:n määrää. Angiotensiini II supistaa verisuonia, ja nostaa siten verenpainetta. Angiotensiini II:n määrän vähentäminen mahdollistaa verisuonten rentoutumisen, mikä alentaa verenpainetta.
- Amlodipiini kuuluu kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Nämä ovat lääkkeitä, jotka auttavat alentamaan korkeaa verenpainetta. Amlodipiini laajentaa ja rentouttaa verisuonia, mikä puolestaan alentaa verenpainetta.
- Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureettien lääkeryhmään. Hydroklooritiatsidi lisää virtsaneritystä ja alentaa siten myös verenpainetta.

Korkea verenpaine lisää sydämen ja valtimoiden kuormitusta. Jos kuormitus jatkuu pitkään, se voi vaurioittaa aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonia, mikä saattaa johtaa aivohalvaukseen, sydämen vajaatoimintaan, sydänkohtaukseen tai munuaisten toiminnan häiriintymiseen. Verenpaineen alentaminen normaaliksi vähentää näiden häiriöiden kehittymisen riskiä.

Mihin Rasitrio-lääkettä käytetään

Rasitrio-tabletteja määrätään korkean verenpaineen hoitoon sellaisille aikuisille potilaille, joiden verenpaine on jo hallinnassa aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia sisältävien, samanaikaisesti otettavien erillisten tablettien avulla. Tällaiset potilaat saattaisivat siten hyötyä yhden, kaikkia näitä lääkeaineita sisältävän tabletin ottamisesta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rasitrio tabletteja

Älä ota Rasitrio-valmistetta

- jos olet allerginen aliskireenille, amlodipiinille, muille dihydropyridiiniyhdyksille (ns. kalsiumkanavan salpaajille), hydroklooritiatsidille, sulfonamidijohdoksille (hengitystie- tai virtsatieinfektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, älä ota Rasitrio-valmistetta, vaan kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- jos olet kokenut jonkin seuraavista angioödeeman muodoista (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus):
 - angioödeema otettuasi aliskireenia
 - perinnöllinen angioödeema
 - tuntemattomasta syystä johtuva angioödeema.
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. (Rasitrio-tablettien käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana - ks. kohta Raskaus).
- jos sinulla on jokin vaikea maksavaiva.
- jos sinulla on jokin vaikea munuaisvaiva.
- jos elimistösi ei muodosta virtsaa (anuria).
- jos veresi kaliumarvo on liian matala hoidosta huolimatta.
- jos veresi natriumarvo on liian matala.
- jos veresi kalsiumarvo on liian korkea.
- jos sinulla on kihti.
- jos käytät jotakin seuraavista lääkkeitä
 - siklosporiinia (lääke, jota käytetään hylkimisen estoon elinsiirron yhteydessä tai muihin tiloihin, esim. nivelreuman tai atooppisen ihottumuksen hoitoon)
 - itrakonatsolia (lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
 - kinidiiniä (lääke, jota käytetään korjaamaan sydämen rytmiä).
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitetuista lääkkeitä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- jos sinulla hyvin alhainen verenpaine.
- jos kärsit sokista, mukaan lukien sydänperäisestä sokista.
- jos sinulla on sydämen aorttaläpän ahtauma (aorttastenoosi).
- jos sinulla on sydäninfarktin jälkeinen sydämen vajaatoiminta.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, älä ota Rasitrio tabletteja vaan keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Rasitrio tabletteja

- jos kärsit oksentelusta tai ripulista, tai jos käytät diureetteja (lääkkeitä, jotka lisäävät elimistösi tuottaman virtsan määrää).
- jos olet jo kokenut angioödeeman (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus). Jos näin käy, lopeta Rasitrio käyttö ja ota yhteys lääkäriin.
- jos sinulla on sydänvaivoja.
- jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.
- jos virtsasi määrä on huomattavasti vähentynyt 24 tunniksi tai sitä pidemmäksi ajaksi ja/tai jos sinulla on jokin vaikea munuaisvaiva (esim. jos tarvitset dialyysihoitoa), jos olet saanut munuaissiirteen, tai jos munuaiseesi verta vievä valtimo on ahtautunut osittain tai kokonaan.
- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkärisi arvioi huolellisesti sopiiko Rasitrio sinulle, ja saattaa seurata hoitoasi tarkasti.
- jos sinulla on jokin maksavaiva (maksan vajaatoiminta).
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti, jolloin verensokeriarvot ovat korkeat).
- jos veresi kolesteroli- tai triglyseridiarvot ovat korkeat.

- jos sinulla on systeeminen lupus erythematosus (SLE).
- jos olet allerginen tai sinulla on astma.
- jos käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- jos olet 65-vuotias tai sitä vanhempi (ks. kohta läkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat) alla).
- jos sinulla on merkkejä ja oireita, jotka saattavat viitata siihen, että Rasitrio-valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vaikutus on liian voimakas, kuten voimakas jano, suun kuivuminen, yleinen heikotus, uneliaisuus, levottomuus, lihaskivut tai lihaskrampit, voimattomuus, alhainen verenpaine, vähentynyt virtsaneritys, pahoinvointi, oksentelu tai poikkeavan nopea sydämen syke.
- jos sinulla esiintyy ihoreaktioita, kuten ihottumaa, auringonvalolle altistumisen jälkeen.
- jos koet näön heikkenemistä tai silmäkipua. Nämä voivat olla oireita lisääntyneestä paineesta silmässäsi ja voivat ilmetä tunneista viikkoihin Rasitrio-hoidon aloittamisesta. Tämä voi hoitamatta johtaa pysyvään näön huononemiseen.
- jos sinulla on munuaisvaltimon ahtauma (toiseen tai molempiin munuaisiin vievien verisuonten kaventumat).
- jos sinulla on vaikea sydämen vajaatoiminta (sydänsairaus, jossa sydän ei pysty pumppaamaan riittävästi verta elimistöön).

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Rasitrio-tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta Raskaus).

Lapset ja nuoret

Rasitrio -valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Läkkäät potilaat

Sinun tulee kertoa lääkärillesi, jos olet yli 65-vuotias tai vanhempi, koska saatat olla alttiimpi matalan verenpaineen haittavaikutuksille (ks. kohta 4 mahdollisista haittavaikutuksista). Sinun lääkärisi harkitsee tarkkaan onko Rasitrio soveltuva sinulle. Jos olet 75-vuotias tai vanhempi, lääkärisi saattaa haluta seurata verenpainettasi useammin.

Suurimmalla osalla 65-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista 300 mg:n aliskireeni-annos ei osoita lisähyötyä verenpaineen laskussa verrattuna 150 mg:n annokseen.

Muut lääkevalmisteet ja Rasitrio

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Älä käytä Rasitrio tabletteja vaan keskustele lääkärin kanssa, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- siklosporiini (elinsiirtojen yhteydessä hylkimisreaktion estoon tai muiden sairaustilojen, kuten nivelreuman tai atooppisen ihottuman, hoidossa käytettävä lääke)
- itrakonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon käytettävä lääke)
- kinidiini (sydämen rytmihäiriöiden korjaamiseksi käytettävä lääke).
- jos käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuista lääkkeistä ja sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- veren kaliumpitoisuutta suurettavat lääkkeet tai aineet. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini
- lääkkeet, jotka saattavat vähentää kaliumin määrää veressäsi, kuten diureetit (nesteenoistajat), kortikosteroidit, laksatiivit, karbenoksoloni, amfoterisiini tai G-penisilliini
- verenpainetta alentavat lääkkeet, mukaan lukien metyyliidopa
- verenpainetta kohottavat lääkkeet kuten adrenaliini tai noradrenaliini
- lääkkeet, jotka saattavat aiheuttaa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (epäsäännöllinen sydämen syke), kuten rytmihäiriölääkkeet (sydänongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet) ja jotkut psykoosilääkkeet
- ketokonatsoli, joka on sieni-infektioiden hoitoon tarkoitettu lääke
- verapamiili, jota käytetään alentamaan verenpainetta, korjaamaan sydämen rytmiä tai angina pectoriksen eli raskausrintakivun hoitoon
- klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, jotka ovat infektioiden hoitoon tarkoitettuja antibiootteja
- amiodaroni, jota käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon
- atorvastatiini, jota käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- furosemidi tai torasemidi, jotka ovat diureetteihin eli nesteenoistolääkkeisiin kuuluvia lääkkeitä, joita käytetään lisäämään virtsaneritystä, ja joita lisäksi käytetään tietyn sydänvaivan (sydämen vajaatoiminnan) tai ödeeman (turvotuksen) hoitoon
- lääkkeet, jotka saattavat vähentää natriumin määrää veressäsi, kuten masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet tai epilepsialääkkeet (karbamatsipiini)
- rifampisiini, jota käytetään infektioiden ehkäisyyn ja hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), joka on mielialan kohentamiseen käytettävä kasvirohdos
- kipulääkkeet kuten tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), mukaanlukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-II:n estäjät (Cox-2 estäjät) (käytetään etenkin yli 65-vuotiaan potilaan hoito)
- diltiatseemi, jota käytetään sydänvaivojen hoitoon
- ritonaviiri, jota käytetään virusinfektioiden hoitoon
- litium (tiettyjen masennustilojen hoitoon käytettävä lääke)
- tietyt ulostuslääkkeet
- kihdin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten allopurinoli
- digoksiini tai muut digitalisglykosidit (sydänoireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- D-vitamiini ja kalsiumsuolat
- jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitetuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonversiiniasientsyymiin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini-2 reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- sydämen rytmihäiriölääkkeet
- diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat lääkkeet kuten metformiini tai insuliinit)
- lääkkeet, jotka kohottavat verensokeriarvoja kuten beetasalpaajat ja diatsoksidi
- steroidit
- solunsalpaajat (käytetään syövän hoitoon), kuten metotreksaatti tai syklofosfamidi
- niveltulehduslääkkeet
- ruokatorven haavaumien ja tulehdusten hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. karbenoksoloni)
- lihasrelaksantit (lihaksia rentouttavat lääkkeet, joita käytetään leikkausten yhteydessä)
- amantadiini (lääke Parkinsonin taudin hoitoon, käytetään myös ehkäisemään tiettyjä virusten aiheuttamia sairauksia)
- antikolinergiset lääkeaineet (lääkkeitä, joita käytetään erilaisten sairauksien hoitoon, esim. ruoansulatuskanavan kouristusten, virtsarakon kouristusten, astman, matkapahoinvoinnin, lihaskouristusten, Parkinsonin taudin hoitoon sekä esilääkityksenä anestesiassa)
- kolestyramiini, kolestipoli tai muut resiinit (aineita, joita käytetään lähinnä veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon)
- alkoholi, unilääkkeet ja anestesia-aineet (lääkkeitä, joita annetaan leikkauksen tai muiden toimenpiteiden yhteydessä)
- jodivarjoaineet (aineet, joita käytetään kuvantamistutkimuksissa).

Lääkäri saattaa joutua muuttamaan annostasi ja/tai huolehtimaan muista varotoimista, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- furosemidi tai torasemidi, jotka ovat diureetteihin eli nesteenpoistolääkkeisiin kuuluvia lääkkeitä, joita käytetään lisäämään virtsaneritystä, ja joita lisäksi käytetään tietyn sydänvaivan (sydämen vajaatoiminnan) tai ödeeman (turvotuksen) hoitoon
- tietyt infektioiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten ketokonatsoli, amfoterisiini tai G-penisilliini.

Rasitrio ruuan ja juoman kanssa

Sinun tulee ottaa tätä lääkettä kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota tätä lääkettä greippimehun kanssa.

Rasitriion sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi alkoholin nauttiminen tämän lääkehoidon aikana voi lisätä huimauksen tunnetta pystyasennossa ja etenkin istuma-asennosta seisomaan noustessa.

Raskaus

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana tai jos imetät (ks. kohta ”Älä ota Rasitrio-valmistetta”). Jos tulet raskaaksi tämän lääkehoidon aikana, lopeta heti tämän lääkkeen käyttö ja ota yhteys lääkäriin. Jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Yleensä lääkäri neuvoo sinua lopettamaan Rasitriion käytön, ennen raskautta ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Rasitriion asemesta. Rasitrio-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, eikä sitä pidä käyttää 3. raskauskuukauden jälkeen, koska raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä Rasitrio voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Rasitrio-tablettien käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta. Jos koet tällaisia oireita, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. Miten Rasitrio tabletteja käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavanomainen Rasitrio-annos on yksi tabletti päivässä.

Lääkkeenottotapa

Nielaise tabletti kokonaisena veden kera. Tämä lääke tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota tätä lääkettä greippimehun kanssa.

Jos otat enemmän Rasitrio-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut vahingossa liian monta Rasitrio-tablettia, keskustele heti asiasta lääkärin kanssa. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohdat ottaa Rasitrio -tablettisi

Jos unohdat yhden annoksen, ota se heti lääkityksen muistaessasi ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos pian on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, ota ainoastaan seuraava annos tavanomaiseen aikaan. **Älä ota** kaksinkertaista annosta (kaksi tablettia yhtä aikaa) korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä (ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin), vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Monet verenpainepotilaat eivät huomaa korkean verenpaineen aiheuttavan mitään oireita. Olo voi tuntua täysin normaalilta. On hyvin tärkeää ottaa lääkettä täsmälleen lääkärin ohjeiden mukaan, jotta hoitotulos on mahdollisimman hyvä ja haittavaikutusten riski pienenee. Käy lääkärin vastaanotolla sovituksi, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Rasitrio-valmisteen käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat:

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- huimaus
- alhainen verenpaine
- käsien, nilkkojen ja jalkojen turvotus (perifeerinen ödeema).

Kerro välittömästi lääkärille, jos koet jotakin seuraavista heti hoidon alkuvaiheessa:

Liian alhaiseen verenpaineeseen liittyvää pyörtymistä ja/tai pyörtävää tunnetta voi ilmetä Rasitrio-hoidon alussa. Yli 65-vuotiaat potilaat ovat alttiimpia matalan verenpaineen haittavaikutuksille. Kliinisissä tutkimuksissa matala verenpaine oli yleisempää potilailla, jotka saivat Rasitriota kuin potilailla, jotka saivat ainoastaan kaksoisyhdistelmää aliskireenia/amlodipiiniä, aliskireenia/hydroklooritiatsidia tai amlodipiiniä/hydroklooritiatsidia (ks. kohta 2).

Seuraavia, mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia on raportoitu aliskireenia, amlodipiiniä tai hydroklooritiatsidia yksinään sisältävien lääkkeiden käytön yhteydessä.

Aliskireeni

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia (yleisyys tuntematon):

Muutamit potilaat ovat kokeneet seuraavia vakavia haittavaikutuksia (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta). **Ota heti yhteys lääkäriin, jos koet jotain seuraavista oireista:**

- Vakavat allergiset reaktiot, joiden oireita voivat olla ihottumat, kutina; kasvojen, huulten tai kielen turvotus; hengitysvaikeudet, huimaus.
- Pahoinvointi, ruokahalun väheneminen, virtsan tummuminen tai ihon ja silmien kellastuminen (merkkejä maksan toimintahäiriöstä).

Mahdolliset haittavaikutukset:

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- ripuli
- nivelkipu
- kohonnut kaliumpitoisuus veressä
- heitehuimaus.

Melko harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta)

- ihottuma (tämä voi myös olla merkki allergisesta reaktiosta tai angioödeemasta, ks. kohta ”Harvinaiset” alla)
- munuaisvaivat, mukaan lukien äkillinen munuaisten vajaatoiminta (huomattavasti vähentynyt virtsan määrä)
- turvotus käsissä, nilkoissa tai jaloissa (perifeerinen ödeema)
- vaikeat ihoreaktiot (toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja/tai suun limakalvon reaktiot - ihon punaisuus, rakkuloiden muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumisen,

- kuume)
- matala verenpaine
- sydämentykytykset
- yskä
- kutina
- kutiava ihottuma (nokkosihottuma)
- maksaentsyymiarvojen nousu.

Harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)

- vakavat allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot)
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- angioödeema (tähän liittyviä oireita voivat olla hengitys- tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma tai kasvojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus)
- veren kreatiniinipitoisuuden nousu
- ihon punoitus (eryteema).

Amlodipiini

Pelkkää amlodipiinia käyttävillä potilailla on raportoitu seuraavaa:

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- uneliaisuus
- huimaus
- päänsärky (etenkin hoidon alussa)
- kuumat aallot
- vatsakivut
- pahoinvointi
- nilkkojen turvotus
- turvotus
- väsymys
- sydämentykytys (sydämensykkeen tiedostaminen).

Melko harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta)

- unettomuus
- mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistus)
- masennus
- vapina
- makuaistimusten muutokset
- äkillinen ja tilapäinen tajunnanmenetys
- ihon herkkyyden heikkeneminen
- pistely tai tunnottomuus
- näköhäiriöt (mukaan lukien kahtena näkeminen)
- korvien soiminen
- alhainen verenpaine
- hengästyneisyys
- vuotava nenä
- oksentelu
- ruokailun jälkeiset vatsavaivat
- suolen toiminnan muutokset (mukaan lukien ripuli ja ummetus)
- kuiva suu
- hiustenlähtö
- punaiset täplät ihosta
- ihon värjäytyminen
- liikahikoilu
- kutina, ihottuma

- yleistynyt ihottuma
- nivelkivut
- lihaskipu
- lihaskouristukset
- selkäkipu
- virtsaamishäiriöt
- tihentynyt virtsaamistarve yöllä
- tihentynyt virtsaamistarve
- impotenssi
- rintojen suureneminen miehillä
- rintakipu
- voimattomuus
- kipu
- huonovointisuus
- painon nousu
- painon lasku.

Harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)

- sekavuus.

Hyvin harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta)

- alhainen veren valkosolujen ja verihiutaleiden määrä
- allergiset reaktiot, joihin liittyy ihottumaa, kutinaa, nokkosihottumaa, hengitys- tai nielemisvaikeuksia; huimaus
- korkeat verensokeriarvot
- lisääntynyt lihasjäykkyys ja lihasten venyvyyden puute
- sormien ja varpaiden puutumisesta tai pistelyistä yhdessä polttavan tunteen kanssa
- sydänkohtaus
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- verisuonitulehdus
- yskä
- vaikea ylävatsakipu
- mahatulehdus
- verenvuodot, arat tai suurentuneet ikenet
- maksatulehdus
- maksan toimintahäiriö, johon voi liittyä ihon ja silmänvalkuaisten kellertäminen tai tummaksi värjäytyvä virtsa
- poikkeavat maksan toimintakoetulokset
- angioödeema (hengitys- tai nielemisvaikeudet, kasvojen, käsien tai jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus)
- ihoreaktiot, joihin liittyy ihon punoitusta ja kuoriutumista sekä rakkuloiden ilmaantumista huuliin, silmiin tai suuhun; kuiva iho, ihottuma, kutiava ihottuma
- hilseilevä ihottuma, ihottuma, ihon punoitus; rakkulat huulissa, silmissä tai suussa; ihon kuoriutuminen, kuume
- turvotus lähinnä kasvoissa tai kurkussa
- ihon lisääntynyt herkkyys auringolle.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidia yksinään käytävillä potilailla on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei pystytä olemassa olevan tiedon perusteella arvioimaan:

Hyvin yleiset (näitä voi ilmetä useammalla kuin 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- veren alhainen kaliumpitoisuus
- veren lisääntynyt lipidipitoisuus.

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- veren korkea virtsahappopitoisuus
- veren alhainen magnesiumipitoisuus
- veren alhainen natriumpitoisuus
- heitehuimaus, pyörtyminen seisomaan noustessa
- ruokahalun väheneminen
- pahoinvointi ja oksentelu
- kutiava ihottuma ja muun tyyppiset ihottumat
- kyvyttömyys saavuttaa ja ylläpitää erektio.

Harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)

- pieni verihitalemäärä (johon joskus liittyy verenvuotoa tai mustelmia ihon alla)
- suurentunut veren kalsiumpitoisuus
- korkeat verensokeripitoisuudet
- diabeettisen metabolisen tilan paheneminen
- alakuloisuus (masennus)
- unihäiriöt
- heitehuimaus
- päänsärky
- kihelmöinti tai puutuminen
- näköhäiriöt
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- epämiellyttävä tunne vatsassa
- ummetus
- ripuli
- maksan toimintahäiriöt, johon saattaa liittyä ihon ja silmien keltaisuutta
- ihon herkkyyden lisääntyminen auringolle
- sokerin esiintyminen virtsassa.

Hyvin harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta)

- kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat, toistuvat infektiot (veren valkosolujen puutos tai vähyys)
- kalpea iho, väsymys, hengästyminen, tummavirtsaisuus (hemolyyttinen anemia)
- ihottuma, kutina, nokkosihottuma hengitys- tai nielemisvaikeudet, huimaus (yliherkkyysoireet)
- sekavuus, väsymys, lihasten nykiminen, lihaskouristukset, nopea hengitystiheys (hypokloreminen alkaloosi)
- hengitysvaikeudet, joihin liittyy kuume, yskiminen, vinkuva hengitys, hengästyneisyys (hengitysvaikeudet mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoödeema)
- voimakas ylävatsakipu (haimatulehdus)
- kasvojen ihottuma, nivelkipu, lihashäiriöt, kuume (lupus erythematosus (SLE-tauti))
- verisuonitulehdus, johon liittyy oireita kuten ihottuma, violetin-punaisia näppyliitä, kuumetta (vaskuliitti)
- vaikea ihosairaus, josta aiheutuu ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon hilseilyä, kuumetta (toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

- heikotus
- mustelmat ja toistuvat infektiot (aplastinen anemia)
- näön heikkeneminen tai kipu silmissä johtuen korkeasta paineesta (mahdollisia merkkejä ahdaskulmaglaukoomasta)
- vakava ihosairaus, joka aiheuttaa ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumista, kuumetta (monimuotoinen punavihoittuma)
- lihaskouristukset
- voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys (mahdollinen merkki munuaisten toimintahäiriöstä tai vajaatoiminnasta), heikotus (astenia)
- kuume (pyreksia).

Ota yhteys lääkäriin, jos jokin edellä mainituista haittavaikutuksista on vaikea. Saatat joutua keskeyttämään Rasitrio-hoidon.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Rasitrio tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulko- ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim./EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

Säilytä Rasitrio alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rasitrio sisältää

- Yksi Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina), 50 mg amlodipiinia (besilaattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia. Muut aineet ovat mikrokrooninen selluloosa, krospovidoni, povidoni, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), makrogoli, talkki, punainen rautaoksidi (E 172), musta rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaalean violetti, soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”YIY” ja toiselle puolelle ”NVR”.

Rasitrio tabletteja on saatavana 14, 28, 56, 98 tablettia sisältävinä kalenteriläpipainopakkauksina. Lisäksi niitä on saatavana 98 tablettia (2 pakkausta, joissa 49 tablettia molemmissa) sisältävinä kalenteriläpipainomonipakkauksina.

Rasitrio tabletteja on saatavana 30 tai 90 tablettia sisältävinä läpipainopakkauksina.

Rasitrio tabletteja on saatavana 56x1 tablettia sisältävinä kerta-annospakkauksina annoksittain perforoiduissa läpipainolevyissä.

Lisäksi niitä on saatavana 98x1 tablettia (2 pakkausta, joissa 49x1 tablettia molemmissa) sisältävinä monipakkauksina annoksittain perforoiduissa läpipainolevyissä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä sinun kotimaassasi.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rasitrio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rasitrio tabletteja
3. Miten Rasitrio tabletteja käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rasitrio tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rasitrio on ja mihin sitä käytetään

Mitä Rasitrio on

Rasitrio-tabletit sisältävät kolmea vaikuttavaa ainetta, aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia. Kaikki nämä aineet auttavat alentamaan kohonnutta verenpainetta (hypertensiota).

- Aliskireeni on reniininestäjien lääkeaineryhmään kuuluva aine. Tällaiset lääkkeet vähentävät elimistön tuottaman angiotensiini II:n määrää. Angiotensiini II supistaa verisuonia, ja nostaa siten verenpainetta. Angiotensiini II:n määrän vähentäminen mahdollistaa verisuonten rentoutumisen, mikä alentaa verenpainetta.
- Amlodipiini kuuluu kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Nämä ovat lääkkeitä, jotka auttavat alentamaan korkeaa verenpainetta. Amlodipiini laajentaa ja rentouttaa verisuonia, mikä puolestaan alentaa verenpainetta.
- Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureettien lääkeryhmään. Hydroklooritiatsidi lisää virtsaneritystä ja alentaa siten myös verenpainetta.

Korkea verenpaine lisää sydämen ja valtimoiden kuormitusta. Jos kuormitus jatkuu pitkään, se voi vaurioittaa aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonia, mikä saattaa johtaa aivohalvaukseen, sydämen vajaatoimintaan, sydänkohtaukseen tai munuaisten toiminnan häiriintymiseen. Verenpaineen alentaminen normaaliksi vähentää näiden häiriöiden kehittymisen riskiä.

Mihin Rasitrio-lääkettä käytetään

Rasitrio-tabletteja määrätään korkean verenpaineen hoitoon sellaisille aikuisille potilaille, joiden verenpaine on jo hallinnassa aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia sisältävien, samanaikaisesti otettavien erillisten tablettien avulla. Tällaiset potilaat saattaisivat siten hyötyä yhden, kaikkia näitä lääkeaineita sisältävän tabletin ottamisesta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rasitrio tabletteja

Älä ota Rasitrio-valmistetta

- jos olet allerginen aliskireenille, amlodipiinille, muille dihydropyridiini johdoksille (ns. kalsiumkanavan salpaajille), hydroklooritiatsidille, sulfonamidijohdoksille (hengitystie- tai virtsatieinfektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, älä ota Rasitrio-valmistetta, vaan kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- jos olet kokenut jonkin seuraavista angioödeeman muodoista (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus):
 - angioödeema otettuasi aliskireenia
 - perinnöllinen angioödeema
 - tuntemattomasta syystä johtuva angioödeema.
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. (Rasitrio-tablettien käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana - ks. kohta Raskaus).
- jos sinulla on jokin vaikea maksavaiva.
- jos sinulla on jokin vaikea munuaisvaiva.
- jos elimistösi ei muodosta virtsaa (anuria).
- jos veresi kaliumarvo on liian matala hoidosta huolimatta.
- jos veresi natriumarvo on liian matala.
- jos veresi kalsiumarvo on liian korkea.
- jos sinulla on kihti.
- jos käytät jotakin seuraavista lääkkeitä
 - siklosporiinia (lääke, jota käytetään hylkimisen estoon elinsiirron yhteydessä tai muihin tiloihin, esim. nivelreuman tai atooppisen ihottumuksen hoitoon)
 - itrakonatsolia (lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
 - kinidiiniä (lääke, jota käytetään korjaamaan sydämen rytmiä).
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitetuista lääkkeitä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- jos sinulla hyvin alhainen verenpaine.
- jos kärsit sokista, mukaan lukien sydänperäisestä sokista.
- jos sinulla on sydämen aorttaläpän ahtauma (aorttastenoosi).
- jos sinulla on sydäninfarktin jälkeinen sydämen vajaatoiminta.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, älä ota Rasitrio tabletteja vaan keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Rasitrio tabletteja

- jos kärsit oksentelusta tai ripulista, tai jos käytät diureetteja (lääkkeitä, jotka lisäävät elimistösi tuottaman virtsan määrää).
- jos olet jo kokenut angioödeeman (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus). Jos näin käy, lopeta Rasitrio käyttö ja ota yhteys lääkäriin.
- jos sinulla on sydänvaivoja.
- jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.
- jos virtsasi määrä on huomattavasti vähentynyt 24 tunniksi tai sitä pidemmäksi ajaksi ja/tai jos sinulla on jokin vaikea munuaisvaiva (esim. jos tarvitset dialyysihoitoa), jos olet saanut munuaissiirteen, tai jos munuaiseesi verta vievä valtimo on ahtautunut osittain tai kokonaan.
- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkärisi arvioi huolellisesti sopiiko Rasitrio sinulle, ja saattaa seurata hoitoasi tarkasti.
- jos sinulla on jokin maksavaiva (maksan vajaatoiminta).
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti, jolloin verensokeriarvot ovat korkeat).
- jos veresi kolesteroli- tai triglyseridiarvot ovat korkeat.

- jos sinulla on systeeminen lupus erythematosus (SLE).
- jos olet allerginen tai sinulla on astma.
- jos käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- jos olet 65-vuotias tai sitä vanhempi (ks. kohta läkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat) alla).
- jos sinulla on merkkejä ja oireita, jotka saattavat viitata siihen, että Rasitrio-valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vaikutus on liian voimakas, kuten voimakas jano, suun kuivuminen, yleinen heikotus, uneliaisuus, levottomuus, lihaskivut tai lihaskrampit, voimattomuus, alhainen verenpaine, vähentynyt virtsaneritys, pahoinvointi, oksentelu tai poikkeavan nopea sydämen syke.
- jos sinulla esiintyy ihoreaktioita, kuten ihottumaa, auringonvalolle altistumisen jälkeen.
- jos koet näön heikkenemistä tai silmäkipua. Nämä voivat olla oireita lisääntyneestä paineesta silmässäsi ja voivat ilmetä tunneista viikkoihin Rasitrio-hoidon aloittamisesta. Tämä voi hoitamatta johtaa pysyvään näön huononemiseen.
- jos sinulla on munuaisvaltimon ahtauma (toiseen tai molempiin munuaisiin vievien verisuonten kaventumat).
- jos sinulla on vaikea sydämen vajaatoiminta (sydänsairaus, jossa sydän ei pysty pumppaamaan riittävästi verta elimistöön).

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Rasitrio-tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta Raskaus).

Lapset ja nuoret

Rasitrio -valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Läkkäät potilaat

Sinun tulee kertoa lääkärillesi, jos olet yli 65-vuotias tai vanhempi, koska saatat olla alttiimpi matalan verenpaineen haittavaikutuksille (ks. kohta 4 mahdollisista haittavaikutuksista). Sinun lääkärisi harkitsee tarkkaan onko Rasitrio sopiva sinulle. Jos olet 75-vuotias tai vanhempi, lääkärisi saattaa haluta seurata verenpainettasi useammin.

Suurimmalla osalla 65-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista 300 mg:n aliskireeni-annos ei osoita lisähyötyä verenpaineen laskussa verrattuna 150 mg:n annokseen.

Muut lääkevalmisteet ja Rasitrio

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Älä käytä Rasitrio tabletteja vaan keskustele lääkärin kanssa, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- siklosporiini (elinsiirtojen yhteydessä hylkimisreaktion estoon tai muiden sairaustilojen, kuten nivelreuman tai atooppisen ihottuman, hoidossa käytettävä lääke)
- itrakonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon käytettävä lääke)
- kinidiini (sydämen rytmihäiriöiden korjaamiseksi käytettävä lääke).
- jos käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuista lääkkeistä ja sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- veren kaliumpitoisuutta suurettavat lääkkeet tai aineet. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini
- lääkkeet, jotka saattavat vähentää kaliumin määrää veressäsi, kuten diureetit (nesteenoistajat), kortikosteroidit, laksatiivit, karbenoksoloni, amfoterisiini tai G-penisilliini
- verenpainetta alentavat lääkkeet, mukaan lukien metyyliidopa
- verenpainetta kohottavat lääkkeet kuten adrenaliini tai noradrenaliini
- lääkkeet, jotka saattavat aiheuttaa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (epäsäännöllinen sydämen syke), kuten rytmihäiriölääkkeet (sydänongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet) ja jotkut psykoosilääkkeet
- ketokonatsoli, joka on sieni-infektioiden hoitoon tarkoitettu lääke
- verapamiili, jota käytetään alentamaan verenpainetta, korjaamaan sydämen rytmiä tai angina pectoriksen eli raskausrintakivun hoitoon
- klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, jotka ovat infektioiden hoitoon tarkoitettuja antibiootteja
- amiodaroni, jota käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon
- atorvastatiini, jota käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- furosemidi tai torasemidi, jotka ovat diureetteihin eli nesteenoistolääkkeisiin kuuluvia lääkkeitä, joita käytetään lisäämään virtsaneritystä, ja joita lisäksi käytetään tietyn sydänvaivan (sydämen vajaatoiminnan) tai ödeeman (turvotuksen) hoitoon
- lääkkeet, jotka saattavat vähentää natriumin määrää veressäsi, kuten masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet tai epilepsialääkkeet (karbamatsapiini)
- rifampisiini, jota käytetään infektioiden ehkäisyyn ja hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), joka on mielialan kohentamiseen käytettävä kasvirohdos
- kipulääkkeet kuten tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), mukaanlukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-II:n estäjät (Cox-2 estäjät) (käytetään etenkin yli 65-vuotiaan potilaan hoito)
- diltiatseemi, jota käytetään sydänvaivojen hoitoon
- ritonaviiri, jota käytetään virusinfektioiden hoitoon
- litium (tiettyjen masennustilojen hoitoon käytettävä lääke)
- tietyt ulostuslääkkeet
- kihdin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten allopurinoli
- digoksiini tai muut digitalisglykosidit (sydänoireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- D-vitamiini ja kalsiumsuolat
- jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitetuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonversiotaasientsyymiin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini-2 reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- sydämen rytmihäiriölääkkeet
- diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat lääkkeet kuten metformiini tai insuliinit)
- lääkkeet, jotka kohottavat verensokeriarvoja kuten beetasalpaajat ja diatsoksidi
- steroidit
- solunsalpaajat (käytetään syövän hoitoon), kuten metotreksaatti tai syklofosfamidi
- niveltulehduslääkkeet
- ruokatorven haavaumien ja tulehdusten hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. karbenoksoloni)
- lihasrelaksantit (lihaksia rentouttavat lääkkeet, joita käytetään leikkausten yhteydessä)
- amantadiini (lääke Parkinsonin taudin hoitoon, käytetään myös ehkäisemään tiettyjä virusten aiheuttamia sairauksia)
- antikolinergiset lääkeaineet (lääkkeitä, joita käytetään erilaisten sairauksien hoitoon, esim. ruoansulatuskanavan kouristusten, virtsarakon kouristusten, astman, matkapahoinvoinnin, lihaskouristusten, Parkinsonin taudin hoitoon sekä esilääkityksenä anestesiassa)
- kolestyramiini, kolestipoli tai muut resiinit (aineita, joita käytetään lähinnä veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon)
- alkoholi, unilääkkeet ja anestesia-aineet (lääkkeitä, joita annetaan leikkauksen tai muiden toimenpiteiden yhteydessä)
- jodivarjoaineet (aineet, joita käytetään kuvantamistutkimuksissa).

Lääkäri saattaa joutua muuttamaan annostasi ja/tai huolehtimaan muista varotoimista, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- furosemidi tai torasemidi, jotka ovat diureetteihin eli nesteenpoistolääkkeisiin kuuluvia lääkkeitä, joita käytetään lisäämään virtsaneritystä, ja joita lisäksi käytetään tietyn sydänvaivan (sydämen vajaatoiminnan) tai ödeeman (turvotuksen) hoitoon
- tietyt infektioiden hoitoon tarkoitettut lääkkeet, kuten ketokonatsoli, amfoterisiini tai G-penisilliini.

Rasitrio ruuan ja juoman kanssa

Sinun tulee ottaa tätä lääkettä kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota tätä lääkettä greippimehun kanssa.

Rasitriion sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi alkoholin nauttiminen tämän lääkehoidon aikana voi lisätä huimauksen tunnetta pystyasennossa ja etenkin istuma-asennosta seisomaan noustessa.

Raskaus

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana tai jos imetät (ks. kohta ”Älä ota Rasitrio-valmistetta”). Jos tulet raskaaksi tämän lääkehoidon aikana, lopeta heti tämän lääkkeen käyttö ja ota yhteys lääkäriin. Jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Yleensä lääkäri neuvoo sinua lopettamaan Rasitriion käytön, ennen raskautta ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Rasitriion asemesta. Rasitrio-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, eikä sitä pidä käyttää 3. raskauskuukauden jälkeen, koska raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä Rasitrio voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Rasitrio-tablettien käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta. Jos koet tällaisia oireita, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. Miten Rasitrio tabletteja käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavanomainen Rasitrio-annos on yksi tabletti päivässä.

Lääkkeenottotapa

Nielaise tabletti kokonaisena veden kera. Tämä lääke tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota tätä lääkettä greippimehun kanssa.

Jos otat enemmän Rasitrio-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut vahingossa liian monta Rasitrio-tablettia, keskustele heti asiasta lääkärin kanssa. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohdat ottaa Rasitrio -tablettisi

Jos unohdat yhden annoksen, ota se heti lääkityksen muistaessasi ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos pian on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, ota ainoastaan seuraava annos tavanomaiseen aikaan. **Älä ota** kaksinkertaista annosta (kaksi tablettia yhtä aikaa) korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä (ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin), vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Monet verenpainepotilaat eivät huomaa korkean verenpaineen aiheuttavan mitään oireita. Olo voi tuntua täysin normaalilta. On hyvin tärkeää ottaa lääkettä täsmälleen lääkärin ohjeiden mukaan, jotta hoitotulos on mahdollisimman hyvä ja haittavaikutusten riski pienenee. Käy lääkärin vastaanotolla sovituksi, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Rasitrio-valmisteen käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat:

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- huimaus
- alhainen verenpaine
- käsien, nilkkojen ja jalkojen turvotus (perifeerinen ödeema).

Kerro välittömästi lääkärille, jos koet jotakin seuraavista heti hoidon alkuvaiheessa:

Liian alhaiseen verenpaineeseen liittyvää pyörtymistä ja/tai pyörtävää tunnetta voi ilmetä Rasitrio-hoidon alussa. Yli 65-vuotiaat potilaat ovat alttiimpia matalan verenpaineen haittavaikutuksille. Kliinisissä tutkimuksissa matala verenpaine oli yleisempää potilailla, jotka saivat Rasitriota kuin potilailla, jotka saivat ainoastaan kaksoisyhdistelmää aliskireenia/amlodipiiniä, aliskireenia/hydroklooritiatsidia tai amlodipiiniä/hydroklooritiatsidia (ks. kohta 2).

Seuraavia, mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia on raportoitu aliskireenia, amlodipiiniä tai hydroklooritiatsidia yksinään sisältävien lääkkeiden käytön yhteydessä.

Aliskireeni

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia (yleisyys tuntematon):

Muutamit potilaat ovat kokeneet seuraavia vakavia haittavaikutuksia (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta). **Ota heti yhteys lääkäriin, jos koet jotain seuraavista oireista:**

- Vakavat allergiset reaktiot, joiden oireita voivat olla ihottumat, kutina; kasvojen, huulten tai kielen turvotus; hengitysvaikeudet, huimaus.
- Pahoinvointi, ruokahalun väheneminen, virtsan tummuminen tai ihon ja silmien kellastuminen (merkkejä maksan toimintahäiriöstä).

Mahdolliset haittavaikutukset:

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- ripuli
- nivelkipu
- kohonnut kaliumpitoisuus veressä
- heitehuimaus.

Melko harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta)

- ihottuma (tämä voi myös olla merkki allergisesta reaktiosta tai angioödeemasta, ks. kohta ”Harvinaiset” alla)
- munuaisvaivat, mukaan lukien äkillinen munuaisten vajaatoiminta (huomattavasti vähentynyt virtsan määrä)
- turvotus käsissä, nilkoissa tai jaloissa (perifeerinen ödeema)
- vaikeat ihoreaktiot (toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja/tai suun limakalvon reaktiot - ihon punaisuus, rakkuloiden muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumisen,

- kuume)
- matala verenpaine
- sydämentykytykset
- yskä
- kutina
- kutiava ihottuma (nokkosihottuma)
- maksaentsyymiarvojen nousu.

Harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)

- vakavat allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot)
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- angioödeema (tähän liittyviä oireita voivat olla hengitys- tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma tai kasvojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus)
- veren kreatiniinipitoisuuden nousu
- ihon punoitus (eryteema).

Amlodipiini

Pelkkää amlodipiinia käyttävillä potilailla on raportoitu seuraavaa:

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- uneliaisuus
- huimaus
- päänsärky (etenkin hoidon alussa)
- kuumat aallot
- vatsakivut
- pahoinvointi
- nilkkojen turvotus
- turvotus
- väsymys
- sydämentykytys (sydämensykkeen tiedostaminen).

Melko harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta)

- unettomuus
- mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistus)
- masennus
- vapina
- makuaistimusten muutokset
- äkillinen ja tilapäinen tajunnanmenetys
- ihon herkkyyden heikkeneminen
- pistely tai tunnottomuus
- näköhäiriöt (mukaan lukien kahtena näkeminen)
- korvien soiminen
- alhainen verenpaine
- hengästyneisyys
- vuotava nenä
- oksentelu
- ruokailun jälkeiset vatsavaivat
- suolen toiminnan muutokset (mukaan lukien ripuli ja ummetus)
- kuiva suu
- hiustenlähtö
- punaiset täplät ihosta
- ihon värjäytyminen
- liikahikoilu
- kutina, ihottuma

- yleistynyt ihottuma
- nivelkivut
- lihaskipu
- lihaskouristukset
- selkäkipu
- virtsaamishäiriöt
- tihentynyt virtsaamistarve yöllä
- tihentynyt virtsaamistarve
- impotenssi
- rintojen suureneminen miehillä
- rintakipu
- voimattomuus
- kipu
- huonovointisuus
- painon nousu
- painon lasku.

Harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)

- sekavuus.

Hyvin harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta)

- alhainen veren valkosolujen ja verihiutaleiden määrä
- allergiset reaktiot, joihin liittyy ihottumaa, kutinaa, nokkosihottumaa, hengitys- tai nielemisvaikeuksia; huimaus
- korkeat verensokeriarvot
- lisääntynyt lihasjäykkyys ja lihasten venyvyyden puute
- sormien ja varpaiden puutumiset tai pistelyt yhdessä polttavan tunteen kanssa
- sydänkohtaus
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- verisuonitulehdus
- yskä
- vaikea ylävatsakipu
- mahatulehdus
- verenvuodot, arat tai suurentuneet ikenet
- maksatulehdus
- maksan toimintahäiriö, johon voi liittyä ihon ja silmänvalkuaisten kellertäminen tai tummaksi värjäytyvä virtsa
- poikkeavat maksan toimintakoetulokset
- angioödeema (hengitys- tai nielemisvaikeudet, kasvojen, käsien tai jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus)
- ihoreaktiot, joihin liittyy ihon punoitusta ja kuoriutumista sekä rakkuloiden ilmaantumista huuliin, silmiin tai suuhun; kuiva iho, ihottuma, kutiava ihottuma
- hilseilevä ihottuma, ihottuma, ihon punoitus; rakkulat huulissa, silmissä tai suussa; ihon kuoriutuminen, kuume
- turvotus lähinnä kasvoissa tai kurkussa
- ihon lisääntynyt herkkyys auringolle.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidia yksinään käytävillä potilailla on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei pystytä olemassa olevan tiedon perusteella arvioimaan:

Hyvin yleiset (näitä voi ilmetä useammalla kuin 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- veren alhainen kaliumpitoisuus
- veren lisääntynyt lipidipitoisuus.

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- veren korkea virtsahappopitoisuus
- veren alhainen magnesiumpitoisuus
- veren alhainen natriumpitoisuus
- heitehuimaus, pyörtyminen seisomaan noustessa
- ruokahalun väheneminen
- pahoinvointi ja oksentelu
- kutiava ihottuma ja muun tyyppiset ihottumat
- kyvyttömyys saavuttaa ja ylläpitää erektio.

Harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)

- pieni verihitalemäärä (johon joskus liittyy verenvuotoa tai mustelmia ihon alla)
- suurentunut veren kalsiumpitoisuus
- korkeat verensokeripitoisuudet
- diabeettisen metabolisen tilan paheneminen
- alakuloisuus (masennus)
- unihäiriöt
- heitehuimaus
- päänsärky
- kihelmöinti tai puutuminen
- näköhäiriöt
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- epämiellyttävä tunne vatsassa
- ummetus
- ripuli
- maksan toimintahäiriöt, johon saattaa liittyä ihon ja silmien keltaisuutta
- ihon herkkyyden lisääntyminen auringolle
- sokerin esiintyminen virtsassa.

Hyvin harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta)

- kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat, toistuvat infektiot (veren valkosolujen puutos tai vähyys)
- kalpea iho, väsymys, hengästyminen, tummavirtsaisuus (hemolyyttinen anemia)
- ihottuma, kutina, nokkosihottuma hengitys- tai nielemisvaikeudet, huimaus (yliherkkyysoireet)
- sekavuus, väsymys, lihasten nykiminen, lihaskouristukset, nopea hengitystiheys (hypokloreeminen alkaloosi)
- hengitysvaikeudet, joihin liittyy kuume, yskiminen, vinkuva hengitys, hengästyneisyys (hengitysvaikeudet mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoödeema)
- voimakas ylävatsakipu (haimatulehdus)
- kasvojen ihottuma, nivelkipu, lihashäiriöt, kuume (lupus erythematosus (SLE-tauti))
- verisuonitulehdus, johon liittyy oireita kuten ihottuma, violetin-punaisia näppylöitä, kuumetta (vaskuliitti)
- vaikea ihosairaus, josta aiheutuu ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon hilseilyä, kuumetta (toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

- heikotus
- mustelmat ja toistuvat infektiot (aplastinen anemia)
- näön heikkeneminen tai kipu silmissä johtuen korkeasta paineesta (mahdollisia merkkejä ahdaskulmaglaukoomasta)
- vakava ihosairaus, joka aiheuttaa ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumista, kuumetta (monimuotoinen punavihoittuma)
- lihaskouristukset
- voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys (mahdollinen merkki munuaisten toimintahäiriöstä tai vajaatoiminnasta), heikotus (astenia)
- kuume (pyreksia).

Ota yhteys lääkäriin, jos jokin edellä mainituista haittavaikutuksista on vaikea. Saatat joutua keskeyttämään Rasitrio-hoidon.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Rasitrio tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulko- ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim./EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

Säilytä Rasitrio alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rasitrio sisältää

- Yksi Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina), 50 mg amlodipiinia (besilaattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia. Muut aineet ovat mikrokrooninen selluloosa, krospovidoni, povidoni, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), makrogoli, talkki, punainen rautaoksidi (E 172), musta rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleanpunainen, soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”LIL” ja toiselle puolelle ”NVR”.

Rasitrio tabletteja on saatavana 14, 28, 56, 98 tablettia sisältävinä kalenteriläpipainopakkauksina. Lisäksi niitä on saatavana 98 tablettia (2 pakkausta, joissa 49 tablettia molemmissa) sisältävinä kalenteriläpipainomonipakkauksina.

Rasitrio tabletteja on saatavana 30 tai 90 tablettia sisältävinä läpipainopakkauksina.

Rasitrio tabletteja on saatavana 56x1 tablettia sisältävinä kerta-annospakkauksina annoksittain perforoiduissa läpipainolevyissä.

Lisäksi niitä on saatavana 98x1 tablettia (2 pakkausta, joissa 49x1 tablettia molemmissa) sisältävinä monipakkauksina annoksittain perforoiduissa läpipainolevyissä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä sinun kotimaassasi.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rasitrio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rasitrio tabletteja
3. Miten Rasitrio tabletteja käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rasitrio tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rasitrio on ja mihin sitä käytetään

Mitä Rasitrio on

Rasitrio-tabletit sisältävät kolmea vaikuttavaa ainetta, aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia. Kaikki nämä aineet auttavat alentamaan kohonnutta verenpainetta (hypertensiota).

- Aliskireeni on reniininestäjien lääkeaineryhmään kuuluva aine. Tällaiset lääkkeet vähentävät elimistön tuottaman angiotensiini II:n määrää. Angiotensiini II supistaa verisuonia, ja nostaa siten verenpainetta. Angiotensiini II:n määrän vähentäminen mahdollistaa verisuonten rentoutumisen, mikä alentaa verenpainetta.
- Amlodipiini kuuluu kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Nämä ovat lääkkeitä, jotka auttavat alentamaan korkeaa verenpainetta. Amlodipiini laajentaa ja rentouttaa verisuonia, mikä puolestaan alentaa verenpainetta.
- Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureettien lääkeryhmään. Hydroklooritiatsidi lisää virtsaneritystä ja alentaa siten myös verenpainetta.

Korkea verenpaine lisää sydämen ja valtimoiden kuormitusta. Jos kuormitus jatkuu pitkään, se voi vaurioittaa aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonia, mikä saattaa johtaa aivohalvaukseen, sydämen vajaatoimintaan, sydänkohtaukseen tai munuaisten toiminnan häiriintymiseen. Verenpaineen alentaminen normaaliksi vähentää näiden häiriöiden kehittymisen riskiä.

Mihin Rasitrio-lääkettä käytetään

Rasitrio-tabletteja määrätään korkean verenpaineen hoitoon sellaisille aikuisille potilaille, joiden verenpaine on jo hallinnassa aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia sisältävien, samanaikaisesti otettavien erillisten tablettien avulla. Tällaiset potilaat saattaisivat siten hyötyä yhden, kaikkia näitä lääkeaineita sisältävän tabletin ottamisesta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rasitrio tabletteja

Älä ota Rasitrio-valmistetta

- jos olet allerginen aliskireenille, amlodipiinille, muille dihydropyridiini johdoksille (ns. kalsiumkanavan salpaajille), hydroklooritiatsidille, sulfonamidijohdoksille (hengitystie- tai virtsatieinfektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, älä ota Rasitrio-valmistetta, vaan kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- jos olet kokenut jonkin seuraavista angioödeeman muodoista (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus):
 - angioödeema otettuasi aliskireenia
 - perinnöllinen angioödeema
 - tuntemattomasta syystä johtuva angioödeema.
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. (Rasitrio-tablettien käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana - ks. kohta Raskaus).
- jos sinulla on jokin vaikea maksavaiva.
- jos sinulla on jokin vaikea munuaisvaiva.
- jos elimistösi ei muodosta virtsaa (anuria).
- jos veresi kaliumarvo on liian matala hoidosta huolimatta.
- jos veresi natriumarvo on liian matala.
- jos veresi kalsiumarvo on liian korkea.
- jos sinulla on kihti.
- jos käytät jotakin seuraavista lääkkeitä
 - siklosporiinia (lääke, jota käytetään hylkimisen estoon elinsiirron yhteydessä tai muihin tiloihin, esim. nivelreuman tai atooppisen ihottumuksen hoitoon)
 - itrakonatsolia (lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
 - kinidiiniä (lääke, jota käytetään korjaamaan sydämen rytmiä).
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitetuista lääkkeitä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- jos sinulla hyvin alhainen verenpaine.
- jos kärsit sokista, mukaan lukien sydänperäisestä sokista.
- jos sinulla on sydämen aorttaläpän ahtauma (aorttastenoosi).
- jos sinulla on sydäninfarktin jälkeinen sydämen vajaatoiminta.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, älä ota Rasitrio tabletteja vaan keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Rasitrio tabletteja

- jos kärsit oksentelusta tai ripulista, tai jos käytät diureetteja (lääkkeitä, jotka lisäävät elimistösi tuottaman virtsan määrää).
- jos olet jo kokenut angioödeeman (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus). Jos näin käy, lopeta Rasitrio käyttö ja ota yhteys lääkäriin.
- jos sinulla on sydänvaivoja.
- jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.
- jos virtsasi määrä on huomattavasti vähentynyt 24 tunniksi tai sitä pidemmäksi ajaksi ja/tai jos sinulla on jokin vaikea munuaisvaiva (esim. jos tarvitset dialyysihoitoa), jos olet saanut munuaissiirteen, tai jos munuaiseesi verta vievä valtimo on ahtautunut osittain tai kokonaan.
- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkärisi arvioi huolellisesti sopiiko Rasitrio sinulle, ja saattaa seurata hoitoasi tarkasti.
- jos sinulla on jokin maksavaiva (maksan vajaatoiminta).
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti, jolloin verensokeriarvot ovat korkeat).
- jos veresi kolesteroli- tai triglyseridiarvot ovat korkeat.

- jos sinulla on systeeminen lupus erythematosus (SLE).
- jos olet allerginen tai sinulla on astma.
- jos käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- jos olet 65-vuotias tai sitä vanhempi (ks. kohta läkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat) alla).
- jos sinulla on merkkejä ja oireita, jotka saattavat viitata siihen, että Rasitrio-valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vaikutus on liian voimakas, kuten voimakas jano, suun kuivuminen, yleinen heikotus, uneliaisuus, levottomuus, lihaskivut tai lihaskrampit, voimattomuus, alhainen verenpaine, vähentynyt virtsaneritys, pahoinvointi, oksentelu tai poikkeavan nopea sydämen syke.
- jos sinulla esiintyy ihoreaktioita, kuten ihottumaa, auringonvalolle altistumisen jälkeen.
- jos koet näön heikkenemistä tai silmäkipua. Nämä voivat olla oireita lisääntyneestä paineesta silmässäsi ja voivat ilmetä tunneista viikkoihin Rasitrio-hoidon aloittamisesta. Tämä voi hoitamatta johtaa pysyvään näön huononemiseen.
- jos sinulla on munuaisvaltimon ahtauma (toiseen tai molempiin munuaisiin vievien verisuonten kaventumat).
- jos sinulla on vaikea sydämen vajaatoiminta (sydänsairaus, jossa sydän ei pysty pumppaamaan riittävästi verta elimistöön).

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Rasitrio-tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta Raskaus).

Lapset ja nuoret

Rasitrio -valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Läkkäät potilaat

Sinun tulee kertoa lääkärillesi, jos olet yli 65-vuotias tai vanhempi, koska saatat olla alttiimpi matalan verenpaineen haittavaikutuksille (ks. kohta 4 mahdollisista haittavaikutuksista). Sinun lääkärisi harkitsee tarkkaan onko Rasitrio sovello sinulle. Jos olet 75-vuotias tai vanhempi, lääkärisi saattaa haluta seurata verenpainettasi useammin.

Suurimmalla osalla 65-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista 300 mg:n aliskireeni-annos ei osoita lisähyötyä verenpaineen laskussa verrattuna 150 mg:n annokseen.

Muut lääkevalmisteet ja Rasitrio

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Älä käytä Rasitrio tabletteja vaan keskustele lääkärin kanssa, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- siklosporiini (elinsiirtojen yhteydessä hylkimisreaktion estoon tai muiden sairaustilojen, kuten nivelreuman tai atooppisen ihottuman, hoidossa käytettävä lääke)
- itrakonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon käytettävä lääke)
- kinidiini (sydämen rytmihäiriöiden korjaamiseksi käytettävä lääke).
- jos käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuista lääkkeistä ja sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- veren kaliumpitoisuutta suurettavat lääkkeet tai aineet. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini
- lääkkeet, jotka saattavat vähentää kaliumin määrää veressäsi, kuten diureetit (nesteenoistajat), kortikosteroidit, laksatiivit, karbenoksoloni, amfoterisiini tai G-penisilliini
- verenpainetta alentavat lääkkeet, mukaan lukien metyyliidopa
- verenpainetta kohottavat lääkkeet kuten adrenaliini tai noradrenaliini
- lääkkeet, jotka saattavat aiheuttaa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (epäsäännöllinen sydämen syke), kuten rytmihäiriölääkkeet (sydänongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet) ja jotkut psykoosilääkkeet
- ketokonatsoli, joka on sieni-infektioiden hoitoon tarkoitettu lääke
- verapamiili, jota käytetään alentamaan verenpainetta, korjaamaan sydämen rytmiä tai angina pectoriksen eli raskausrintakivun hoitoon
- klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, jotka ovat infektioiden hoitoon tarkoitettuja antibiootteja
- amiodaroni, jota käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon
- atorvastatiini, jota käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- furosemidi tai torasemidi, jotka ovat diureetteihin eli nesteenoistolääkkeisiin kuuluvia lääkkeitä, joita käytetään lisäämään virtsaneritystä, ja joita lisäksi käytetään tietyn sydänvaivan (sydämen vajaatoiminnan) tai ödeeman (turvotuksen) hoitoon
- lääkkeet, jotka saattavat vähentää natriumin määrää veressäsi, kuten masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet tai epilepsialääkkeet (karbamatsapiini)
- rifampisiini, jota käytetään infektioiden ehkäisyyn ja hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), joka on mielialan kohentamiseen käytettävä kasvirohdos
- kipulääkkeet kuten tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), mukaanlukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-II:n estäjät (Cox-2 estäjät) (käytetään etenkin yli 65-vuotiaan potilaan hoito)
- diltiatseemi, jota käytetään sydänvaivojen hoitoon
- ritonaviiri, jota käytetään virusinfektioiden hoitoon
- litium (tiettyjen masennustilojen hoitoon käytettävä lääke)
- tietyt ulostuslääkkeet
- kihdin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten allopurinoli
- digoksiini tai muut digitalisglykosidit (sydänoireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- D-vitamiini ja kalsiumsuolat
- jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitetuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonversiotaasientsyymiin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini-2 reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- sydämen rytmihäiriölääkkeet
- diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat lääkkeet kuten metformiini tai insuliinit)
- lääkkeet, jotka kohottavat verensokeriarvoja kuten beetasalpaajat ja diatsoksidi
- steroidit
- solunsalpaajat (käytetään syövän hoitoon), kuten metotreksaatti tai syklofosfamidi
- niveltulehduslääkkeet
- ruokatorven haavaumien ja tulehdusten hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. karbenoksoloni)
- lihasrelaksantit (lihaksia rentouttavat lääkkeet, joita käytetään leikkausten yhteydessä)
- amantadiini (lääke Parkinsonin taudin hoitoon, käytetään myös ehkäisemään tiettyjä virusten aiheuttamia sairauksia)
- antikolinergiset lääkeaineet (lääkkeitä, joita käytetään erilaisten sairauksien hoitoon, esim. ruoansulatuskanavan kouristusten, virtsarakon kouristusten, astman, matkapahoinvoinnin, lihaskouristusten, Parkinsonin taudin hoitoon sekä esilääkityksenä anestesiassa)
- kolestyramiini, kolestipoli tai muut resiinit (aineita, joita käytetään lähinnä veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon)
- alkoholi, unilääkkeet ja anestesia-aineet (lääkkeitä, joita annetaan leikkauksen tai muiden toimenpiteiden yhteydessä)
- jodivarjoaineet (aineet, joita käytetään kuvantamistutkimuksissa).

Lääkäri saattaa joutua muuttamaan annostasi ja/tai huolehtimaan muista varotoimista, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- furosemidi tai torasemidi, jotka ovat diureetteihin eli nesteenpoistolääkkeisiin kuuluvia lääkkeitä, joita käytetään lisäämään virtsaneritystä, ja joita lisäksi käytetään tietyn sydänvaivan (sydämen vajaatoiminnan) tai ödeeman (turvotuksen) hoitoon
- tietyt infektioiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten ketokonatsoli, amfoterisiini tai G-penisilliini.

Rasitrio ruuan ja juoman kanssa

Sinun tulee ottaa tätä lääkettä kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota tätä lääkettä greippimehun kanssa.

Rasitriion sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi alkoholin nauttiminen tämän lääkehoidon aikana voi lisätä huimauksen tunnetta pystyasennossa ja etenkin istuma-asennosta seisomaan noustessa.

Raskaus

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana tai jos imetät (ks. kohta ”Älä ota Rasitrio-valmistetta”). Jos tulet raskaaksi tämän lääkehoidon aikana, lopeta heti tämän lääkkeen käyttö ja ota yhteys lääkäriin. Jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Yleensä lääkäri neuvoo sinua lopettamaan Rasitriion käytön, ennen raskautta ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Rasitriion asemesta. Rasitrio-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, eikä sitä pidä käyttää 3. raskauskuukauden jälkeen, koska raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä Rasitrio voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Rasitrio-tablettien käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta. Jos koet tällaisia oireita, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. Miten Rasitrio tabletteja käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavanomainen Rasitrio-annos on yksi tabletti päivässä.

Lääkkeenottotapa

Nielaise tabletti kokonaisena veden kera. Tämä lääke tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota tätä lääkettä greippimehun kanssa.

Jos otat enemmän Rasitrio-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut vahingossa liian monta Rasitrio-tablettia, keskustele heti asiasta lääkärin kanssa. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohdat ottaa Rasitrio -tablettisi

Jos unohdat yhden annoksen, ota se heti lääkityksen muistaessasi ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos pian on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, ota ainoastaan seuraava annos tavanomaiseen aikaan. **Älä ota** kaksinkertaista annosta (kaksi tablettia yhtä aikaa) korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä (ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin), vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Monet verenpainepotilaat eivät huomaa korkean verenpaineen aiheuttavan mitään oireita. Olo voi tuntua täysin normaalilta. On hyvin tärkeää ottaa lääkettä täsmälleen lääkärin ohjeiden mukaan, jotta hoitotulos on mahdollisimman hyvä ja haittavaikutusten riski pienenee. Käy lääkärin vastaanotolla sovituksi, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Rasitrio-valmisteen käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat:

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- huimaus
- alhainen verenpaine
- käsien, nilkkojen ja jalkojen turvotus (perifeerinen ödeema).

Kerro välittömästi lääkärille, jos koet jotakin seuraavista heti hoidon alkuvaiheessa:

Liian alhaiseen verenpaineeseen liittyvää pyörtymistä ja/tai pyörtävää tunnetta voi ilmetä Rasitrio-hoidon alussa. Yli 65-vuotiaat potilaat ovat alttiimpia matalan verenpaineen haittavaikutuksille. Kliinisissä tutkimuksissa matala verenpaine oli yleisempää potilailla, jotka saivat Rasitriota kuin potilailla, jotka saivat ainoastaan kaksoisyhdistelmää aliskireenia/amlodipiiniä, aliskireenia/hydroklooritiatsidia tai amlodipiiniä/hydroklooritiatsidia (ks. kohta 2).

Seuraavia, mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia on raportoitu aliskireenia, amlodipiiniä tai hydroklooritiatsidia yksinään sisältävien lääkkeiden käytön yhteydessä.

Aliskireeni

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia (yleisyys tuntematon):

Muutamit potilaat ovat kokeneet seuraavia vakavia haittavaikutuksia (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta). **Ota heti yhteys lääkäriin, jos koet jotain seuraavista oireista:**

- Vakavat allergiset reaktiot, joiden oireita voivat olla ihottumat, kutina; kasvojen, huulten tai kielen turvotus; hengitysvaikeudet, huimaus.
- Pahoinvointi, ruokahalun väheneminen, virtsan tummuminen tai ihon ja silmien kellastuminen (merkkejä maksan toimintahäiriöstä).

Mahdolliset haittavaikutukset:

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- ripuli
- nivelkipu
- kohonnut kaliumpitoisuus veressä
- heitehuimaus.

Melko harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta)

- ihottuma (tämä voi myös olla merkki allergisesta reaktiosta tai angioödeemasta, ks. kohta ”Harvinaiset” alla)
- munuaisvaivat, mukaan lukien äkillinen munuaisten vajaatoiminta (huomattavasti vähentynyt virtsan määrä)
- turvotus käsissä, nilkoissa tai jaloissa (perifeerinen ödeema)
- vaikeat ihoreaktiot (toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja/tai suun limakalvon reaktiot - ihon punaisuus, rakkuloiden muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumisen,

- kuume)
- matala verenpaine
- sydämentykytykset
- yskä
- kutina
- kutiava ihottuma (nokkosihottuma)
- maksaentsyymiarvojen nousu.

Harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)

- vakavat allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot)
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- angioödeema (tähän liittyviä oireita voivat olla hengitys- tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma tai kasvojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus)
- veren kreatiniinipitoisuuden nousu
- ihon punoitus (eryteema).

Amlodipiini

Pelkkää amlodipiinia käyttävillä potilailla on raportoitu seuraavaa:

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- uneliaisuus
- huimaus
- päänsärky (etenkin hoidon alussa)
- kuumat aallot
- vatsakivut
- pahoinvointi
- nilkkojen turvotus
- turvotus
- väsymys
- sydämentykytys (sydämensykkeen tiedostaminen).

Melko harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta)

- unettomuus
- mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistus)
- masennus
- vapina
- makuaistimusten muutokset
- äkillinen ja tilapäinen tajunnanmenetys
- ihon herkkyyden heikkeneminen
- pistely tai tunnottomuus
- näköhäiriöt (mukaan lukien kahtena näkeminen)
- korvien soiminen
- alhainen verenpaine
- hengästyneisyys
- vuotava nenä
- oksentelu
- ruokailun jälkeiset vatsavaivat
- suolen toiminnan muutokset (mukaan lukien ripuli ja ummetus)
- kuiva suu
- hiustenlähtö
- punaiset täplät ihosta
- ihon värjäytyminen
- liikahikoilu
- kutina, ihottuma

- yleistynyt ihottuma
- nivelkivut
- lihaskipu
- lihaskouristukset
- selkäkipu
- virtsaamishäiriöt
- tihentynyt virtsaamistarve yöllä
- tihentynyt virtsaamistarve
- impotenssi
- rintojen suureneminen miehillä
- rintakipu
- voimattomuus
- kipu
- huonovointisuus
- painon nousu
- painon lasku.

Harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)

- sekavuus.

Hyvin harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta)

- alhainen veren valkosolujen ja verihiutaleiden määrä
- allergiset reaktiot, joihin liittyy ihottumaa, kutinaa, nokkosihottumaa, hengitys- tai nielemisvaikeuksia; huimaus
- korkeat verensokeriarvot
- lisääntynyt lihasjäykkyys ja lihasten venyvyyden puute
- sormien ja varpaiden puutumiset tai pistelyt yhdessä polttavan tunteen kanssa
- sydänkohtaus
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- verisuonitulehdus
- yskä
- vaikea ylävatsakipu
- mahatulehdus
- verenvuodot, arat tai suurentuneet ikenet
- maksatulehdus
- maksan toimintahäiriö, johon voi liittyä ihon ja silmänvalkuaisten kellertäminen tai tummaksi värjäytyvä virtsa
- poikkeavat maksan toimintakoetulokset
- angioödeema (hengitys- tai nielemisvaikeudet, kasvojen, käsien tai jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus)
- ihoreaktiot, joihin liittyy ihon punoitusta ja kuoriutumista sekä rakkuloiden ilmaantumista huuliin, silmiin tai suuhun; kuiva iho, ihottuma, kutiava ihottuma
- hilseilevä ihottuma, ihottuma, ihon punoitus; rakkulat huulissa, silmissä tai suussa; ihon kuoriutuminen, kuume
- turvotus lähinnä kasvoissa tai kurkussa
- ihon lisääntynyt herkkyys auringolle.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidia yksinään käytävillä potilailla on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei pystytä olemassa olevan tiedon perusteella arvioimaan:

Hyvin yleiset (näitä voi ilmetä useammalla kuin 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- veren alhainen kaliumpitoisuus
- veren lisääntynyt lipidipitoisuus.

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- veren korkea virtsahappopitoisuus
- veren alhainen magnesiumpitoisuus
- veren alhainen natriumpitoisuus
- heitehuimaus, pyörtyminen seisomaan noustessa
- ruokahalun väheneminen
- pahoinvointi ja oksentelu
- kutiava ihottuma ja muun tyyppiset ihottumat
- kyvyttömyys saavuttaa ja ylläpitää erektio.

Harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)

- pieni verihitalemäärä (johon joskus liittyy verenvuotoa tai mustelmia ihon alla)
- suurentunut veren kalsiumpitoisuus
- korkeat verensokeripitoisuudet
- diabeettisen metabolisen tilan paheneminen
- alakuloisuus (masennus)
- unihäiriöt
- heitehuimaus
- päänsärky
- kihelmöinti tai puutuminen
- näköhäiriöt
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- epämiellyttävä tunne vatsassa
- ummetus
- ripuli
- maksan toimintahäiriöt, johon saattaa liittyä ihon ja silmien keltaisuutta
- ihon herkkyyden lisääntyminen auringolle
- sokerin esiintyminen virtsassa.

Hyvin harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta)

- kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat, toistuvat infektiot (veren valkosolujen puutos tai vähyys)
- kalpea iho, väsymys, hengästyminen, tummavirtsaisuus (hemolyyttinen anemia)
- ihottuma, kutina, nokkosihottuma hengitys- tai nielemisvaikeudet, huimaus (yliherkkyysoireet)
- sekavuus, väsymys, lihasten nykiminen, lihaskouristukset, nopea hengitystiheys (hypokloreminen alkaloosi)
- hengitysvaikeudet, joihin liittyy kuume, yskiminen, vinkuva hengitys, hengästyneisyys (hengitysvaikeudet mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoödeema)
- voimakas ylävatsakipu (haimatulehdus)
- kasvojen ihottuma, nivelkipu, lihashäiriöt, kuume (lupus erythematosus (SLE-tauti))
- verisuonitulehdus, johon liittyy oireita kuten ihottuma, violetin-punaisia näppyliitä, kuumetta (vaskuliitti)
- vaikea ihosairaus, josta aiheutuu ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon hilseilyä, kuumetta (toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

- heikotus
- mustelmat ja toistuvat infektiot (aplastinen anemia)
- näön heikkeneminen tai kipu silmissä johtuen korkeasta paineesta (mahdollisia merkkejä ahdaskulmaglaukoomasta)
- vakava ihosairaus, joka aiheuttaa ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumista, kuumetta (monimuotoinen punavihoittuma)
- lihaskouristukset
- voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys (mahdollinen merkki munuaisten toimintahäiriöstä tai vajaatoiminnasta), heikotus (astenia)
- kuume (pyreksia).

Ota yhteys lääkäriin, jos jokin edellä mainituista haittavaikutuksista on vaikea. Saatat joutua keskeyttämään Rasitrio-hoidon.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Rasitrio tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulko- ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim./EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

Säilytä Rasitrio alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rasitrio sisältää

- Yksi Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina), 50 mg amlodipiinia (besilaattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia. Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, povidoni, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), makrogoli, talkki, punainen rautaoksidi (E 172), musta rautaoksidi (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti on haalean oranssinruskea, soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”OIO” ja toiselle puolelle ”NVR”.

Rasitrio tabletteja on saatavana 14, 28, 56, 98 tablettia sisältävinä kalenteriläpipainopakkauksina. Lisäksi niitä on saatavana 98 tablettia (2 pakkausta, joissa 49 tablettia molemmissa) sisältävinä kalenteriläpipainomonipakkauksina.

Rasitrio tabletteja on saatavana 30 tai 90 tablettia sisältävinä läpipainopakkauksina.

Rasitrio tabletteja on saatavana 56x1 tablettia sisältävinä kerta-annospakkauksina annoksittain perforoiduissa läpipainolevyissä.

Lisäksi niitä on saatavana 98x1 tablettia (2 pakkausta, joissa 49x1 tablettia molemmissa) sisältävinä monipakkauksina annoksittain perforoiduissa läpipainolevyissä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä sinun kotimaassasi.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rasitrio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rasitrio tabletteja
3. Miten Rasitrio tabletteja käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rasitrio tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rasitrio on ja mihin sitä käytetään

Mitä Rasitrio on

Rasitrio-tabletit sisältävät kolmea vaikuttavaa ainetta, aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia. Kaikki nämä aineet auttavat alentamaan kohonnutta verenpainetta (hypertensiota).

- Aliskireeni on reniinestäjien lääkeaineryhmään kuuluva aine. Tällaiset lääkkeet vähentävät elimistön tuottaman angiotensiini II:n määrää. Angiotensiini II supistaa verisuonia, ja nostaa siten verenpainetta. Angiotensiini II:n määrän vähentäminen mahdollistaa verisuonten rentoutumisen, mikä alentaa verenpainetta.
- Amlodipiini kuuluu kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Nämä ovat lääkkeitä, jotka auttavat alentamaan korkeaa verenpainetta. Amlodipiini laajentaa ja rentouttaa verisuonia, mikä puolestaan alentaa verenpainetta.
- Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureettien lääkeryhmään. Hydroklooritiatsidi lisää virtsaneritystä ja alentaa siten myös verenpainetta.

Korkea verenpaine lisää sydämen ja valtimoiden kuormitusta. Jos kuormitus jatkuu pitkään, se voi vaurioittaa aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonia, mikä saattaa johtaa aivohalvaukseen, sydämen vajaatoimintaan, sydänkohtaukseen tai munuaisten toiminnan häiriintymiseen. Verenpaineen alentaminen normaaliksi vähentää näiden häiriöiden kehittymisen riskiä.

Mihin Rasitrio-lääkettä käytetään

Rasitrio-tabletteja määrätään korkean verenpaineen hoitoon sellaisille aikuisille potilaille, joiden verenpaine on jo hallinnassa aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia sisältävien, samanaikaisesti otettavien erillisten tablettien avulla. Tällaiset potilaat saattaisivat siten hyötyä yhden, kaikkia näitä lääkeaineita sisältävän tabletin ottamisesta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rasitrio tabletteja

Älä ota Rasitrio-valmistetta

- jos olet allerginen aliskireenille, amlodipiinille, muille dihydropyridiini johdoksille (ns. kalsiumkanavan salpaajille), hydroklooritiatsidille, sulfonamidijohdoksille (hengitystie- tai virtsatieinfektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, älä ota Rasitrio-valmistetta, vaan kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- jos olet kokenut jonkin seuraavista angioödeeman muodoista (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus):
 - angioödeema otettuasi aliskireenia
 - perinnöllinen angioödeema
 - tuntemattomasta syystä johtuva angioödeema.
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. (Rasitrio-tablettien käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana - ks. kohta Raskaus).
- jos sinulla on jokin vaikea maksavaiva.
- jos sinulla on jokin vaikea munuaisvaiva.
- jos elimistösi ei muodosta virtsaa (anuria).
- jos veresi kaliumarvo on liian matala hoidosta huolimatta.
- jos veresi natriumarvo on liian matala.
- jos veresi kalsiumarvo on liian korkea.
- jos sinulla on kihti.
- jos käytät jotakin seuraavista lääkkeitä
 - siklosporiinia (lääke, jota käytetään hylkimisen estoon elinsiirron yhteydessä tai muihin tiloihin, esim. nivelreuman tai atooppisen ihottumuksen hoitoon)
 - itrakonatsolia (lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
 - kinidiiniä (lääke, jota käytetään korjaamaan sydämen rytmiä).
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuista lääkkeitä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- jos sinulla hyvin alhainen verenpaine.
- jos kärsit sokista, mukaan lukien sydänperäisestä sokista.
- jos sinulla on sydämen aorttaläpän ahtauma (aorttastenoosi).
- jos sinulla on sydäninfarktin jälkeinen sydämen vajaatoiminta.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, älä ota Rasitrio tabletteja vaan keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Rasitrio tabletteja

- jos kärsit oksentelusta tai ripulista, tai jos käytät diureetteja (lääkkeitä, jotka lisäävät elimistösi tuottaman virtsan määrää).
- jos olet jo kokenut angioödeeman (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus). Jos näin käy, lopeta Rasitrio käyttö ja ota yhteys lääkäriin.
- jos sinulla on sydänvaivoja.
- jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.
- jos virtsasi määrä on huomattavasti vähentynyt 24 tunniksi tai sitä pidemmäksi ajaksi ja/tai jos sinulla on jokin vaikea munuaisvaiva (esim. jos tarvitset dialyysihoitoa), jos olet saanut munuaissiirteen, tai jos munuaiseesi verta vievä valtimo on ahtautunut osittain tai kokonaan.
- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkärisi arvioi huolellisesti sopiiko Rasitrio sinulle, ja saattaa seurata hoitoasi tarkasti.
- jos sinulla on jokin maksavaiva (maksan vajaatoiminta).
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti, jolloin verensokeriarvot ovat korkeat).
- jos veresi kolesteroli- tai triglyseridiarvot ovat korkeat.

- jos sinulla on systeeminen lupus erythematosus (SLE).
- jos olet allerginen tai sinulla on astma.
- jos käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- jos olet 65-vuotias tai sitä vanhempi (ks. kohta läkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat) alla).
- jos sinulla on merkkejä ja oireita, jotka saattavat viitata siihen, että Rasitrio-valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vaikutus on liian voimakas, kuten voimakas jano, suun kuivuminen, yleinen heikotus, uneliaisuus, levottomuus, lihaskivut tai lihaskrampit, voimattomuus, alhainen verenpaine, vähentynyt virtsaneritys, pahoinvointi, oksentelu tai poikkeavan nopea sydämen syke.
- jos sinulla esiintyy ihoreaktioita, kuten ihottumaa, auringonvalolle altistumisen jälkeen.
- jos koet näön heikkenemistä tai silmäkipua. Nämä voivat olla oireita lisääntyneestä paineesta silmässäsi ja voivat ilmetä tunneista viikkoihin Rasitrio-hoidon aloittamisesta. Tämä voi hoitamatta johtaa pysyvään näön huononemiseen.
- jos sinulla on munuaisvaltimon ahtauma (toiseen tai molempiin munuaisiin vievien verisuonten kaventumat).
- jos sinulla on vaikea sydämen vajaatoiminta (sydänsairaus, jossa sydän ei pysty pumppaamaan riittävästi verta elimistöön).

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Rasitrio-tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta Raskaus).

Lapset ja nuoret

Rasitrio -valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Läkkäät potilaat

Sinun tulee kertoa lääkärillesi, jos olet yli 65-vuotias tai vanhempi, koska saatat olla alttiimpi matalan verenpaineen haittavaikutuksille (ks. kohta 4 mahdollisista haittavaikutuksista). Sinun lääkärisi harkitsee tarkkaan onko Rasitrio sovellova sinulle. Jos olet 75-vuotias tai vanhempi, lääkärisi saattaa haluta seurata verenpainettasi useammin.

Suurimmalla osalla 65-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista 300 mg:n aliskireeni-annos ei osoita lisähyötyä verenpaineen laskussa verrattuna 150 mg:n annokseen.

Muut lääkevalmisteet ja Rasitrio

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Älä käytä Rasitrio tabletteja vaan keskustele lääkärin kanssa, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- siklosporiini (elinsiirtojen yhteydessä hylkimisreaktion estoon tai muiden sairaustilojen, kuten nivelreuman tai atooppisen ihottuman, hoidossa käytettävä lääke)
- itrakonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon käytettävä lääke)
- kinidiini (sydämen rytmihäiriöiden korjaamiseksi käytettävä lääke).
- jos käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuista lääkkeistä ja sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- veren kaliumpitoisuutta suurettavat lääkkeet tai aineet. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini
- lääkkeet, jotka saattavat vähentää kaliumin määrää veressäsi, kuten diureetit (nesteenoistajat), kortikosteroidit, laksatiivit, karbenoksoloni, amfoterisiini tai G-penisilliini
- verenpainetta alentavat lääkkeet, mukaan lukien metyyliidopa
- verenpainetta kohottavat lääkkeet kuten adrenaliini tai noradrenaliini
- lääkkeet, jotka saattavat aiheuttaa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (epäsäännöllinen sydämen syke), kuten rytmihäiriölääkkeet (sydänongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet) ja jotkut psykoosilääkkeet
- ketokonatsoli, joka on sieni-infektioiden hoitoon tarkoitettu lääke
- verapamiili, jota käytetään alentamaan verenpainetta, korjaamaan sydämen rytmiä tai angina pectoriksen eli raskausrintakivun hoitoon
- klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, jotka ovat infektioiden hoitoon tarkoitettuja antibiootteja
- amiodaroni, jota käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon
- atorvastatiini, jota käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- furosemidi tai torasemidi, jotka ovat diureetteihin eli nesteenoistolääkkeisiin kuuluvia lääkkeitä, joita käytetään lisäämään virtsaneritystä, ja joita lisäksi käytetään tietyn sydänvaivan (sydämen vajaatoiminnan) tai ödeeman (turvotuksen) hoitoon
- lääkkeet, jotka saattavat vähentää natriumin määrää veressäsi, kuten masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet tai epilepsialääkkeet (karbamatsipiini)
- rifampisiini, jota käytetään infektioiden ehkäisyyn ja hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), joka on mielialan kohentamiseen käytettävä kasvirohdos
- kipulääkkeet kuten tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), mukaanlukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-II:n estäjät (Cox-2 estäjät) (käytetään etenkin yli 65-vuotiaan potilaan hoito)
- diltiatseemi, jota käytetään sydänvaivojen hoitoon
- ritonaviiri, jota käytetään virusinfektioiden hoitoon
- litium (tiettyjen masennustilojen hoitoon käytettävä lääke)
- tietyt ulostuslääkkeet
- kihdin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten allopurinoli
- digoksiini tai muut digitalisglykosidit (sydänoireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- D-vitamiini ja kalsiumsuolat
- jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitetuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonversioiden estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini-2 reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- sydämen rytmihäiriölääkkeet
- diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat lääkkeet kuten metformiini tai insuliinit)
- lääkkeet, jotka kohottavat verensokeriarvoja kuten beetasalpaajat ja diatsoksidi
- steroidit
- solunsalpaajat (käytetään syövän hoitoon), kuten metotreksaatti tai syklofosfamidi
- niveltulehduslääkkeet
- ruokatorven haavaumien ja tulehdusten hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. karbenoksoloni)
- lihasrelaksantit (lihaksia rentouttavat lääkkeet, joita käytetään leikkausten yhteydessä)
- amantadiini (lääke Parkinsonin taudin hoitoon, käytetään myös ehkäisemään tiettyjä virusten aiheuttamia sairauksia)
- antikolinergiset lääkeaineet (lääkkeitä, joita käytetään erilaisten sairauksien hoitoon, esim. ruoansulatuskanavan kouristusten, virtsarakon kouristusten, astman, matkapahoinvoinnin, lihaskouristusten, Parkinsonin taudin hoitoon sekä esilääkityksenä anestesiassa)
- kolestyramiini, kolestipoli tai muut resiinit (aineita, joita käytetään lähinnä veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon)
- alkoholi, unilääkkeet ja anestesia-aineet (lääkkeitä, joita annetaan leikkauksen tai muiden toimenpiteiden yhteydessä)
- jodivarjoaineet (aineet, joita käytetään kuvantamistutkimuksissa).

Lääkäri saattaa joutua muuttamaan annostasi ja/tai huolehtimaan muista varotoimista, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- furosemidi tai torasemidi, jotka ovat diureetteihin eli nesteenpoistolääkkeisiin kuuluvia lääkkeitä, joita käytetään lisäämään virtsaneritystä, ja joita lisäksi käytetään tietyn sydänvaivan (sydämen vajaatoiminnan) tai ödeeman (turvotuksen) hoitoon
- tietyt infektioiden hoitoon tarkoitettut lääkkeet, kuten ketokonatsoli, amfoterisiini tai G-penisilliini.

Rasitrio ruuan ja juoman kanssa

Sinun tulee ottaa tätä lääkettä kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota tätä lääkettä greippimehun kanssa.

Rasitriion sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi alkoholin nauttiminen tämän lääkehoidon aikana voi lisätä huimauksen tunnetta pystyasennossa ja etenkin istuma-asennosta seisomaan noustessa.

Raskaus

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana tai jos imetät (ks. kohta ”Älä ota Rasitrio-valmistetta”). Jos tulet raskaaksi tämän lääkehoidon aikana, lopeta heti tämän lääkkeen käyttö ja ota yhteys lääkäriin. Jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Yleensä lääkäri neuvoo sinua lopettamaan Rasitriion käytön, ennen raskautta ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Rasitriion asemesta. Rasitrio-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, eikä sitä pidä käyttää 3. raskauskuukauden jälkeen, koska raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä Rasitrio voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Rasitrio-tablettien käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta. Jos koet tällaisia oireita, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. Miten Rasitrio tabletteja käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavanomainen Rasitrio-annos on yksi tabletti päivässä.

Lääkkeenottotapa

Nielaise tabletti kokonaisena veden kera. Tämä lääke tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota tätä lääkettä greippimehun kanssa.

Jos otat enemmän Rasitrio-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut vahingossa liian monta Rasitrio-tablettia, keskustele heti asiasta lääkärin kanssa. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohdat ottaa Rasitrio -tablettisi

Jos unohdat yhden annoksen, ota se heti lääkityksen muistaessasi ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos pian on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, ota ainoastaan seuraava annos tavanomaiseen aikaan. **Älä ota** kaksinkertaista annosta (kaksi tablettia yhtä aikaa) korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä (ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin), vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Monet verenpainepotilaat eivät huomaa korkean verenpaineen aiheuttavan mitään oireita. Olo voi tuntua täysin normaalilta. On hyvin tärkeää ottaa lääkettä täsmälleen lääkärin ohjeiden mukaan, jotta hoitotulos on mahdollisimman hyvä ja haittavaikutusten riski pienenee. Käy lääkärin vastaanotolla sovituksi, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Rasitrio-valmisteen käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat:

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- huimaus
- alhainen verenpaine
- käsien, nilkkojen ja jalkojen turvotus (perifeerinen ödeema).

Kerro välittömästi lääkärille, jos koet jotakin seuraavista heti hoidon alkuvaiheessa:

Liian alhaiseen verenpaineeseen liittyvää pyörtymistä ja/tai pyörtyttävää tunnetta voi ilmetä Rasitrio-hoidon alussa. Yli 65-vuotiaat potilaat ovat alttiimpia matalan verenpaineen haittavaikutuksille. Kliinisissä tutkimuksissa matala verenpaine oli yleisempää potilailla, jotka saivat Rasitriota kuin potilailla, jotka saivat ainoastaan kaksoisyhdistelmää aliskireenia/amlodipiiniä, aliskireenia/hydroklooritiatsidia tai amlodipiiniä/hydroklooritiatsidia (ks. kohta 2).

Seuraavia, mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia on raportoitu aliskireenia, amlodipiiniä tai hydroklooritiatsidia yksinään sisältävien lääkkeiden käytön yhteydessä.

Aliskireeni

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia (yleisyys tuntematon):

Muutamit potilaat ovat kokeneet seuraavia vakavia haittavaikutuksia (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta). **Ota heti yhteys lääkäriin, jos koet jotain seuraavista oireista:**

- Vakavat allergiset reaktiot, joiden oireita voivat olla ihottumat, kutina; kasvojen, huulten tai kielen turvotus; hengitysvaikeudet, huimaus.
- Pahoinvointi, ruokahalun väheneminen, virtsan tummuminen tai ihon ja silmien kellastuminen (merkkejä maksan toimintahäiriöstä).

Mahdolliset haittavaikutukset:

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- ripuli
- nivelkipu
- kohonnut kaliumpitoisuus veressä
- heitehuimaus.

Melko harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta)

- ihottuma (tämä voi myös olla merkki allergisesta reaktiosta tai angioödeemasta, ks. kohta ”Harvinaiset” alla)
- munuaisvaivat, mukaan lukien äkillinen munuaisten vajaatoiminta (huomattavasti vähentynyt virtsan määrä)
- turvotus käsissä, nilkoissa tai jaloissa (perifeerinen ödeema)
- vaikeat ihoreaktiot (toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja/tai suun limakalvon reaktiot - ihon punaisuus, rakkuloiden muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumisen,

- kuume)
- matala verenpaine
- sydämentykytykset
- yskä
- kutina
- kutiava ihottuma (nokkosihottuma)
- maksaentsyymiarvojen nousu.

Harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)

- vakavat allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot)
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- angioödeema (tähän liittyviä oireita voivat olla hengitys- tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma tai kasvojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus)
- veren kreatiniinipitoisuuden nousu
- ihon punoitus (eryteema).

Amlodipiini

Pelkkää amlodipiinia käyttävillä potilailla on raportoitu seuraavaa:

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- uneliaisuus
- huimaus
- päänsärky (etenkin hoidon alussa)
- kuumat aallot
- vatsakivut
- pahoinvointi
- nilkkojen turvotus
- turvotus
- väsymys
- sydämentykytys (sydämensykkeen tiedostaminen).

Melko harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta)

- unettomuus
- mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistus)
- masennus
- vapina
- makuaistimusten muutokset
- äkillinen ja tilapäinen tajunnanmenetys
- ihon herkkyyden heikkeneminen
- pistely tai tunnottomuus
- näköhäiriöt (mukaan lukien kahtena näkeminen)
- korvien soiminen
- alhainen verenpaine
- hengästyneisyys
- vuotava nenä
- oksentelu
- ruokailun jälkeiset vatsavaivat
- suolen toiminnan muutokset (mukaan lukien ripuli ja ummetus)
- kuiva suu
- hiustenlähtö
- punaiset täplät ihosta
- ihon värjäytyminen
- liikahikoilu
- kutina, ihottuma

- yleistynyt ihottuma
- nivelkivut
- lihaskipu
- lihaskouristukset
- selkäkipu
- virtsaamishäiriöt
- tihentynyt virtsaamistarve yöllä
- tihentynyt virtsaamistarve
- impotenssi
- rintojen suureneminen miehillä
- rintakipu
- voimattomuus
- kipu
- huonovointisuus
- painon nousu
- painon lasku.

Harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)

- sekavuus.

Hyvin harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta)

- alhainen veren valkosolujen ja verihiutaleiden määrä
- allergiset reaktiot, joihin liittyy ihottumaa, kutinaa, nokkosihottumaa, hengitys- tai nielemisvaikeuksia; huimaus
- korkeat verensokeriarvot
- lisääntynyt lihasjäykkyys ja lihasten venyvyyden puute
- sormien ja varpaiden puutumisesta tai pistelyistä johtuva polttavan tunteen kanssa
- sydänkohtaus
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- verisuonitulehdus
- yskä
- vaikea ylävatsakipu
- mahatulehdus
- verenvuodot, arat tai suurentuneet ikenet
- maksatulehdus
- maksan toimintahäiriö, johon voi liittyä ihon ja silmänvalkuaisten kellertäminen tai tummaksi värjäytyvä virtsa
- poikkeavat maksan toimintakoetulokset
- angioödeema (hengitys- tai nielemisvaikeudet, kasvojen, käsien tai jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus)
- ihoreaktiot, joihin liittyy ihon punoitusta ja kuoriutumista sekä rakkuloiden ilmaantumista huuliin, silmiin tai suuhun; kuiva iho, ihottuma, kutiava ihottuma
- hilseilevä ihottuma, ihottuma, ihon punoitus; rakkulat huulissa, silmissä tai suussa; ihon kuoriutuminen, kuume
- turvotus lähinnä kasvoissa tai kurkussa
- ihon lisääntynyt herkkyys auringolle.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidia yksinään käytävillä potilailla on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei pystytä olemassa olevan tiedon perusteella arvioimaan:

Hyvin yleiset (näitä voi ilmetä useammalla kuin 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- veren alhainen kaliumpitoisuus
- veren lisääntynyt lipidipitoisuus.

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- veren korkea virtsahappopitoisuus
- veren alhainen magnesiumpitoisuus
- veren alhainen natriumpitoisuus
- heitehuimaus, pyörtyminen seisomaan noustessa
- ruokahalun väheneminen
- pahoinvointi ja oksentelu
- kutiava ihottuma ja muun tyyppiset ihottumat
- kyvyttömyys saavuttaa ja ylläpitää erektio.

Harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)

- pieni verihitalemäärä (johon joskus liittyy verenvuotoa tai mustelmia ihon alla)
- suurentunut veren kalsiumpitoisuus
- korkeat verensokeripitoisuudet
- diabeettisen metabolisen tilan paheneminen
- alakuloisuus (masennus)
- unihäiriöt
- heitehuimaus
- päänsärky
- kihelmöinti tai puutuminen
- näköhäiriöt
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- epämiellyttävä tunne vatsassa
- ummetus
- ripuli
- maksan toimintahäiriöt, johon saattaa liittyä ihon ja silmien keltaisuutta
- ihon herkkyyden lisääntyminen auringolle
- sokerin esiintyminen virtsassa.

Hyvin harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta)

- kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat, toistuvat infektiot (veren valkosolujen puutos tai vähyys)
- kalpea iho, väsymys, hengästyminen, tummavirtsaisuus (hemolyyttinen anemia)
- ihottuma, kutina, nokkosihottuma hengitys- tai nielemisvaikeudet, huimaus (yliherkkyysoireet)
- sekavuus, väsymys, lihasten nykiminen, lihaskouristukset, nopea hengitystiheys (hypokloreeminen alkaloosi)
- hengitysvaikeudet, joihin liittyy kuume, yskiminen, vinkuva hengitys, hengästyneisyys (hengitysvaikeudet mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoödeema)
- voimakas ylävatsakipu (haimatulehdus)
- kasvojen ihottuma, nivelkipu, lihashäiriöt, kuume (lupus erythematosus (SLE-tauti))
- verisuonitulehdus, johon liittyy oireita kuten ihottuma, violetin-punaisia näppyliitä, kuumetta (vaskuliitti)
- vaikea ihosairaus, josta aiheutuu ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon hilseilyä, kuumetta (toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

- heikotus
- mustelmat ja toistuvat infektiot (aplastinen anemia)
- näön heikkeneminen tai kipu silmissä johtuen korkeasta paineesta (mahdollisia merkkejä ahdaskulmaglaukoomasta)
- vakava ihosairaus, joka aiheuttaa ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumista, kuumetta (monimuotoinen punavihoittuma)
- lihaskouristukset
- voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys (mahdollinen merkki munuaisten toimintahäiriöstä tai vajaatoiminnasta), heikotus (astenia)
- kuume (pyreksia).

Ota yhteys lääkäriin, jos jokin edellä mainituista haittavaikutuksista on vaikea. Saatat joutua keskeyttämään Rasitrio-hoidon.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Rasitrio tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulko- ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim./EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

Säilytä Rasitrio alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rasitrio sisältää

- Yksi Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina), 10 mg amlodipiinia (besilaattina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia. Muut aineet ovat mikrofininen selluloosa, krospovidoni, povidoni, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), makrogoli, talkki, punainen rautaoksidi (E 172), musta rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoost

- Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleanpunainen, soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”UIU” ja toiselle puolelle ”NVR”.

Rasitrio tabletteja on saatavana 14, 28, 56, 98 tablettia sisältävinä kalenteriläpipainopakkauksina. Lisäksi niitä on saatavana 98 tablettia (2 pakkausta, joissa 49 tablettia molemmissa) sisältävinä kalenteriläpipainomonipakkauksina.

Rasitrio tabletteja on saatavana 30 tai 90 tablettia sisältävinä läpipainopakkauksina.

Rasitrio tabletteja on saatavana 56x1 tablettia sisältävinä kerta-annospakkauksina annoksittain perforoiduissa läpipainolevyissä.

Lisäksi niitä on saatavana 98x1 tablettia (2 pakkausta, joissa 49x1 tablettia molemmissa) sisältävinä monipakkauksina annoksittain perforoiduissa läpipainolevyissä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä sinun kotimaassasi.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Aliskireeni/amlodipiini/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rasitrio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rasitrio tabletteja
3. Miten Rasitrio tabletteja käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rasitrio tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rasitrio on ja mihin sitä käytetään

Mitä Rasitrio on

Rasitrio-tabletit sisältävät kolmea vaikuttavaa ainetta, aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia. Kaikki nämä aineet auttavat alentamaan kohonnutta verenpainetta (hypertensiota).

- Aliskireeni on reniinestäjien lääkeaineryhmään kuuluva aine. Tällaiset lääkkeet vähentävät elimistön tuottaman angiotensiini II:n määrää. Angiotensiini II supistaa verisuonia, ja nostaa siten verenpainetta. Angiotensiini II:n määrän vähentäminen mahdollistaa verisuonten rentoutumisen, mikä alentaa verenpainetta.
- Amlodipiini kuuluu kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Nämä ovat lääkkeitä, jotka auttavat alentamaan korkeaa verenpainetta. Amlodipiini laajentaa ja rentouttaa verisuonia, mikä puolestaan alentaa verenpainetta.
- Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureettien lääkeryhmään. Hydroklooritiatsidi lisää virtsaneritystä ja alentaa siten myös verenpainetta.

Korkea verenpaine lisää sydämen ja valtimoiden kuormitusta. Jos kuormitus jatkuu pitkään, se voi vaurioittaa aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonia, mikä saattaa johtaa aivohalvaukseen, sydämen vajaatoimintaan, sydänkohtaukseen tai munuaisten toiminnan häiriintymiseen. Verenpaineen alentaminen normaaliksi vähentää näiden häiriöiden kehittymisen riskiä.

Mihin Rasitrio-lääkettä käytetään

Rasitrio-tabletteja määrätään korkean verenpaineen hoitoon sellaisille aikuisille potilaille, joiden verenpaine on jo hallinnassa aliskireenia, amlodipiinia ja hydroklooritiatsidia sisältävien, samanaikaisesti otettavien erillisten tablettien avulla. Tällaiset potilaat saattaisivat siten hyötyä yhden, kaikkia näitä lääkeaineita sisältävän tabletin ottamisesta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rasitrio tabletteja

Älä ota Rasitrio-valmistetta

- jos olet allerginen aliskireenille, amlodipiinille, muille dihydropyridiini johdoksille (ns. kalsiumkanavan salpaajille), hydroklooritiatsidille, sulfonamidijohdoksille (hengitystie- tai virtsatieinfektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, älä ota Rasitrio-valmistetta, vaan kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- jos olet kokenut jonkin seuraavista angioödeeman muodoista (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus):
 - angioödeema otettuasi aliskireenia
 - perinnöllinen angioödeema
 - tuntemattomasta syystä johtuva angioödeema.
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. (Rasitrio-tablettien käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana - ks. kohta Raskaus).
- jos sinulla on jokin vaikea maksavaiva.
- jos sinulla on jokin vaikea munuaisvaiva.
- jos elimistösi ei muodosta virtsaa (anuria).
- jos veresi kaliumarvo on liian matala hoidosta huolimatta.
- jos veresi natriumarvo on liian matala.
- jos veresi kalsiumarvo on liian korkea.
- jos sinulla on kihti.
- jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä
 - siklosporiinia (lääke, jota käytetään hylkimisen estoon elinsiirron yhteydessä tai muihin tiloihin, esim. nivelreuman tai atooppisen ihottumuksen hoitoon)
 - itrakonatsolia (lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
 - kinidiiniä (lääke, jota käytetään korjaamaan sydämen rytmiä).
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- jos sinulla hyvin alhainen verenpaine.
- jos kärsit sokista, mukaan lukien sydänperäisestä sokista.
- jos sinulla on sydämen aorttaläpän ahtauma (aorttastenoosi).
- jos sinulla on sydäninfarktin jälkeinen sydämen vajaatoiminta.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, älä ota Rasitrio tabletteja vaan keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Rasitrio tabletteja

- jos kärsit oksentelusta tai ripulista, tai jos käytät diureetteja (lääkkeitä, jotka lisäävät elimistösi tuottaman virtsan määrää).
- jos olet jo kokenut angioödeeman (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus). Jos näin käy, lopeta Rasitrio käyttö ja ota yhteys lääkäriin.
- jos sinulla on sydänvaivoja.
- jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.
- jos virtsasi määrä on huomattavasti vähentynyt 24 tunniksi tai sitä pidemmäksi ajaksi ja/tai jos sinulla on jokin vaikea munuaisvaiva (esim. jos tarvitset dialyysihoitoa), jos olet saanut munuaissiirteen, tai jos munuaiseesi verta vievä valtimo on ahtautunut osittain tai kokonaan.
- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkärisi arvioi huolellisesti sopiiko Rasitrio sinulle, ja saattaa seurata hoitoasi tarkasti.
- jos sinulla on jokin maksavaiva (maksan vajaatoiminta).
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti, jolloin verensokeriarvot ovat korkeat).
- jos veresi kolesteroli- tai triglyseridiarvot ovat korkeat.

- jos sinulla on systeeminen lupus erythematosus (SLE).
- jos olet allerginen tai sinulla on astma.
- jos käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- jos olet 65-vuotias tai sitä vanhempi (ks. kohta Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat) alla).
- jos sinulla on merkkejä ja oireita, jotka saattavat viitata siihen, että Rasitrio-valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vaikutus on liian voimakas, kuten voimakas jano, suun kuivuminen, yleinen heikotus, uneliaisuus, levottomuus, lihaskivut tai lihaskrampit, voimattomuus, alhainen verenpaine, vähentynyt virtsaneritys, pahoinvointi, oksentelu tai poikkeavan nopea sydämen syke.
- jos sinulla esiintyy ihoreaktioita, kuten ihottumaa, auringonvalolle altistumisen jälkeen.
- jos koet näön heikkenemistä tai silmäkipua. Nämä voivat olla oireita lisääntyneestä paineesta silmässäsi ja voivat ilmetä tunneista viikkoihin Rasitrio-hoidon aloittamisesta. Tämä voi hoitamatta johtaa pysyvään näön huononemiseen.
- jos sinulla on munuaisvaltimon ahtauma (toiseen tai molempiin munuaisiin vievien verisuonten kaventumat).
- jos sinulla on vaikea sydämen vajaatoiminta (sydänsairaus, jossa sydän ei pysty pumppaamaan riittävästi verta elimistöön).

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Rasitrio-tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta Raskaus).

Lapset ja nuoret

Rasitrio -valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Iäkkäät potilaat

Sinun tulee kertoa lääkärillesi, jos olet yli 65-vuotias tai vanhempi, koska saatat olla alttiimpi matalan verenpaineen haittavaikutuksille (ks. kohta 4 mahdollisista haittavaikutuksista). Sinun lääkärisi harkitsee tarkkaan onko Rasitrio soveltuva sinulle. Jos olet 75-vuotias tai vanhempi, lääkärisi saattaa haluta seurata verenpainettasi useammin.

Suurimmalla osalla 65-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista 300 mg:n aliskireeni-annos ei osoita lisähyötyä verenpaineen laskussa verrattuna 150 mg:n annokseen.

Muut lääkevalmisteet ja Rasitrio

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Älä käytä Rasitrio tabletteja vaan keskustele lääkärin kanssa, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- siklosporiini (elinsiirtojen yhteydessä hylkimisreaktion estoon tai muiden sairaustilojen, kuten nivelreuman tai atooppisen ihottuman, hoidossa käytettävä lääke)
- itrakonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon käytettävä lääke)
- kinidiini (sydämen rytmihäiriöiden korjaamiseksi käytettävä lääke).
- jos käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuista lääkkeistä ja sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkkeet tai aineet. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini
- lääkkeet, jotka saattavat vähentää kaliumin määrää veressäsi, kuten diureetit (nesteenoistajat), kortikosteroidit, laksatiivit, karbenoksoloni, amfoterisiini tai G-penisilliini
- verenpainetta alentavat lääkkeet, mukaan lukien metyyliidopa
- verenpainetta kohottavat lääkkeet kuten adrenaliini tai noradrenaliini
- lääkkeet, jotka saattavat aiheuttaa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (epäsäännöllinen sydämen syke), kuten rytmihäiriölääkkeet (sydänongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet) ja jotkut psykoosilääkkeet
- ketokonatsoli, joka on sieni-infektioiden hoitoon tarkoitettu lääke
- verapamiili, jota käytetään alentamaan verenpainetta, korjaamaan sydämen rytmiä tai angina pectoriksen eli rasisurintakivun hoitoon
- klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, jotka ovat infektioiden hoitoon tarkoitettuja antibiootteja
- amiodaroni, jota käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon
- atorvastatiini, jota käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- furosemidi tai torasemidi, jotka ovat diureetteihin eli nesteenoistolääkkeisiin kuuluvia lääkkeitä, joita käytetään lisäämään virtsaneritystä, ja joita lisäksi käytetään tietyn sydänvaivan (sydämen vajaatoiminnan) tai ödeeman (turvotuksen) hoitoon
- lääkkeet, jotka saattavat vähentää natriumin määrää veressäsi, kuten masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet tai epilepsialääkkeet (karbamatsapiini)
- rifampisiini, jota käytetään infektioiden ehkäisyyn ja hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), joka on mielialan kohentamiseen käytettävä kasvirohdos
- kipulääkkeet kuten tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), mukaanlukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-II:n estäjät (Cox-2 estäjät) (käytetään etenkin yli 65-vuotiaan potilaan hoito)
- diltiatseemi, jota käytetään sydänvaivojen hoitoon
- ritonaviiri, jota käytetään virusinfektioiden hoitoon
- litium (tiettyjen masennustilojen hoitoon käytettävä lääke)
- tietyt ulostuslääkkeet
- kihdin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten allopurinoli
- digoksiini tai muut digitalisglykosidit (sydänoireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- D-vitamiini ja kalsiumsuolat
- jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitetuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymiin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini-2 reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- sydämen rytmihäiriölääkkeet
- diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat lääkkeet kuten metformiini tai insuliinit)
- lääkkeet, jotka kohottavat verensokeriarvoja kuten beetasalpaajat ja diatsoksidi
- steroidit
- solunsalpaajat (käytetään syövän hoitoon), kuten metotreksaatti tai syklofosfamidi
- niveltulehduslääkkeet
- ruokatorven haavaumien ja tulehdusten hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. karbenoksoloni)
- lihasrelaksantit (lihaksia rentouttavat lääkkeet, joita käytetään leikkausten yhteydessä)
- amantadiini (lääke Parkinsonin taudin hoitoon, käytetään myös ehkäisemään tiettyjä virusten aiheuttamia sairauksia)
- antikolinergiset lääkeaineet (lääkkeitä, joita käytetään erilaisten sairauksien hoitoon, esim. ruoansulatuskanavan kouristusten, virtsarakon kouristusten, astman, matkapahoinvoinnin, lihaskouristusten, Parkinsonin taudin hoitoon sekä esilääkityksenä anestesiassa)
- kolestyramiini, kolestipoli tai muut resiinit (aineita, joita käytetään lähinnä veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon)
- alkoholi, unilääkkeet ja anestesia-aineet (lääkkeitä, joita annetaan leikkauksen tai muiden toimenpiteiden yhteydessä)
- jodivarjoaineet (aineet, joita käytetään kuvantamistutkimuksissa).

Lääkäri saattaa joutua muuttamaan annostasi ja/tai huolehtimaan muista varotoimista, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- furosemidi tai torasemidi, jotka ovat diureetteihin eli nesteenpoistolääkkeisiin kuuluvia lääkkeitä, joita käytetään lisäämään virtsaneritystä, ja joita lisäksi käytetään tietyn sydänvaivan (sydämen vajaatoiminnan) tai ödeeman (turvotuksen) hoitoon
- tietyt infektioiden hoitoon tarkoitettut lääkkeet, kuten ketokonatsoli, amfoterisiini tai G-penisilliini.

Rasitrio ruuan ja juoman kanssa

Sinun tulee ottaa tätä lääkettä kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota tätä lääkettä greippimehun kanssa.

Rasitriion sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi alkoholin nauttiminen tämän lääkehoidon aikana voi lisätä huimauksen tunnetta pystyasennossa ja etenkin istuma-asennosta seisomaan noustessa.

Raskaus

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana tai jos imetät (ks. kohta ”Älä ota Rasitrio-valmistetta”). Jos tulet raskaaksi tämän lääkehoidon aikana, lopeta heti tämän lääkkeen käyttö ja ota yhteys lääkäriin. Jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Yleensä lääkäri neuvoo sinua lopettamaan Rasitriion käytön, ennen raskautta ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Rasitriion asemesta. Rasitrio-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, eikä sitä pidä käyttää 3. raskauskuukauden jälkeen, koska raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä Rasitrio voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Rasitrio-tablettien käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta. Jos koet tällaisia oireita, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. Miten Rasitrio tabletteja käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavanomainen Rasitrio-annos on yksi tabletti päivässä.

Lääkkeenottotapa

Nielaise tabletti kokonaisena veden kera. Tämä lääke tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota tätä lääkettä greippimehun kanssa.

Jos otat enemmän Rasitrio-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut vahingossa liian monta Rasitrio-tablettia, keskustele heti asiasta lääkärin kanssa. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohdat ottaa Rasitrio -tablettisi

Jos unohdat yhden annoksen, ota se heti lääkityksen muistaessasi ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos pian on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, ota ainoastaan seuraava annos tavanomaiseen aikaan. **Älä ota** kaksinkertaista annosta (kaksi tablettia yhtä aikaa) korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä (ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin), vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Monet verenpainepotilaat eivät huomaa korkean verenpaineen aiheuttavan mitään oireita. Olo voi tuntua täysin normaalilta. On hyvin tärkeää ottaa lääkettä täsmälleen lääkärin ohjeiden mukaan, jotta hoitotulos on mahdollisimman hyvä ja haittavaikutusten riski pienenee. Käy lääkärin vastaanotolla sovituksi, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Rasitrio-valmisteen käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat:

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- huimaus
- alhainen verenpaine
- käsien, nilkkojen ja jalkojen turvotus (perifeerinen ödeema).

Kerro välittömästi lääkärille, jos koet jotakin seuraavista heti hoidon alkuvaiheessa:

Liian alhaiseen verenpaineeseen liittyvää pyörtymistä ja/tai pyörtävää tunnetta voi ilmetä Rasitrio-hoidon alussa. Yli 65-vuotiaat potilaat ovat alttiimpia matalan verenpaineen haittavaikutuksille. Kliinisissä tutkimuksissa matala verenpaine oli yleisempää potilailla, jotka saivat Rasitriota kuin potilailla, jotka saivat ainoastaan kaksoisyhdistelmää aliskireenia/amlodipiiniä, aliskireenia/hydroklooritiatsidia tai amlodipiiniä/hydroklooritiatsidia (ks. kohta 2).

Seuraavia, mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia on raportoitu aliskireenia, amlodipiiniä tai hydroklooritiatsidia yksinään sisältävien lääkkeiden käytön yhteydessä.

Aliskireeni

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia (yleisyys tuntematon):

Muutamit potilaat ovat kokeneet seuraavia vakavia haittavaikutuksia (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta). **Ota heti yhteys lääkäriin, jos koet jotain seuraavista oireista:**

- Vakavat allergiset reaktiot, joiden oireita voivat olla ihottumat, kutina; kasvojen, huulten tai kielen turvotus; hengitysvaikeudet, huimaus.
- Pahoinvointi, ruokahalun väheneminen, virtsan tummuminen tai ihon ja silmien kellastuminen (merkkejä maksan toimintahäiriöstä).

Mahdolliset haittavaikutukset:

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- ripuli
- nivelkipu
- kohonnut kaliumpitoisuus veressä
- heitehuimaus.

Melko harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta)

- ihottuma (tämä voi myös olla merkki allergisesta reaktiosta tai angioödeemasta, ks. kohta ”Harvinaiset” alla)
- munuaisvaivat, mukaan lukien äkillinen munuaisten vajaatoiminta (huomattavasti vähentynyt virtsan määrä)
- turvotus käsissä, nilkoissa tai jaloissa (perifeerinen ödeema)
- vaikeat ihoreaktiot (toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja/tai suun limakalvon reaktiot - ihon punaisuus, rakkuloiden muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumisen,

- kuume)
- matala verenpaine
- sydämentykytykset
- yskä
- kutina
- kutiava ihottuma (nokkosihottuma)
- maksaentsyymiarvojen nousu.

Harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)

- vakavat allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot)
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- angioödeema (tähän liittyviä oireita voivat olla hengitys- tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma tai kasvojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus)
- veren kreatiniinipitoisuuden nousu
- ihon punoitus (eryteema).

Amlodipiini

Pelkkää amlodipiinia käyttävillä potilailla on raportoitu seuraavaa:

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- uneliaisuus
- huimaus
- päänsärky (etenkin hoidon alussa)
- kuumat aallot
- vatsakivut
- pahoinvointi
- nilkkojen turvotus
- turvotus
- väsymys
- sydämentykytys (sydämensykkeen tiedostaminen).

Melko harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta)

- unettomuus
- mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistus)
- masennus
- vapina
- makuaistimusten muutokset
- äkillinen ja tilapäinen tajunnanmenetys
- ihon herkkyyden heikkeneminen
- pistely tai tunnottomuus
- näköhäiriöt (mukaan lukien kahtena näkeminen)
- korvien soiminen
- alhainen verenpaine
- hengästyneisyys
- vuotava nenä
- oksentelu
- ruokailun jälkeiset vatsavaivat
- suolen toiminnan muutokset (mukaan lukien ripuli ja ummetus)
- kuiva suu
- hiustenlähtö
- punaiset täplät ihosta
- ihon värjäytyminen
- liikahikoilu
- kutina, ihottuma

- yleistynyt ihottuma
- nivelkivut
- lihaskipu
- lihaskouristukset
- selkäkipu
- virtsaamishäiriöt
- tihentynyt virtsaamistarve yöllä
- tihentynyt virtsaamistarve
- impotenssi
- rintojen suureneminen miehillä
- rintakipu
- voimattomuus
- kipu
- huonovointisuus
- painon nousu
- painon lasku.

Harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)

- sekavuus.

Hyvin harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta)

- alhainen veren valkosolujen ja verihiutaleiden määrä
- allergiset reaktiot, joihin liittyy ihottumaa, kutinaa, nokkosihottumaa, hengitys- tai nielemisvaikeuksia; huimaus
- korkeat verensokeriarvot
- lisääntynyt lihasjäykkyys ja lihasten venyvyyden puute
- sormien ja varpaiden puutumiset tai pistelyt yhdessä polttavan tunteen kanssa
- sydänkohtaus
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- verisuonitulehdus
- yskä
- vaikea ylävatsakipu
- mahatulehdus
- verenvuodot, arat tai suurentuneet ikenet
- maksatulehdus
- maksan toimintahäiriö, johon voi liittyä ihon ja silmänvalkuaisten kellertäminen tai tummaksi värjäytyvä virtsa
- poikkeavat maksan toimintakoetulokset
- angioödeema (hengitys- tai nielemisvaikeudet, kasvojen, käsien tai jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus)
- ihoreaktiot, joihin liittyy ihon punoitusta ja kuoriutumista sekä rakkuloiden ilmaantumista huuliin, silmiin tai suuhun; kuiva iho, ihottuma, kutiava ihottuma
- hilseilevä ihottuma, ihottuma, ihon punoitus; rakkulat huulissa, silmissä tai suussa; ihon kuoriutuminen, kuume
- turvotus lähinnä kasvoissa tai kurkussa
- ihon lisääntynyt herkkyys auringolle.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidia yksinään käytävillä potilailla on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei pystytä olemassa olevan tiedon perusteella arvioimaan:

Hyvin yleiset (näitä voi ilmetä useammalla kuin 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- veren alhainen kaliumpitoisuus
- veren lisääntynyt lipidipitoisuus.

Yleiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- veren korkea virtsahappopitoisuus
- veren alhainen magnesiumpitoisuus
- veren alhainen natriumpitoisuus
- heitehuimaus, pyörtyminen seisomaan noustessa
- ruokahalun väheneminen
- pahoinvointi ja oksentelu
- kutiava ihottuma ja muun tyyppiset ihottumat
- kyvyttömyys saavuttaa ja ylläpitää erektio.

Harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)

- pieni verihitalemäärä (johon joskus liittyy verenvuotoa tai mustelmia ihon alla)
- suurentunut veren kalsiumpitoisuus
- korkeat verensokeripitoisuudet
- diabeettisen metabolisen tilan paheneminen
- alakuloisuus (masennus)
- unihäiriöt
- heitehuimaus
- päänsärky
- kihelmöinti tai puutuminen
- näköhäiriöt
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- epämiellyttävä tunne vatsassa
- ummetus
- ripuli
- maksan toimintahäiriöt, johon saattaa liittyä ihon ja silmien keltaisuutta
- ihon herkkyyden lisääntyminen auringolle
- sokerin esiintyminen virtsassa.

Hyvin harvinaiset (näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta)

- kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat, toistuvat infektiot (veren valkosolujen puutos tai vähyys)
- kalpea iho, väsymys, hengästyminen, tummavirtsaisuus (hemolyyttinen anemia)
- ihottuma, kutina, nokkosihottuma hengitys- tai nielemisvaikeudet, huimaus (yliherkkyysoireet)
- sekavuus, väsymys, lihasten nykiminen, lihaskouristukset, nopea hengitystiheys (hypokloreminen alkaloosi)
- hengitysvaikeudet, joihin liittyy kuume, yskiminen, vinkuva hengitys, hengästyneisyys (hengitysvaikeudet mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoödeema)
- voimakas ylävatsakipu (haimatulehdus)
- kasvojen ihottuma, nivelkipu, lihashäiriöt, kuume (lupus erythematosus (SLE-tauti))
- verisuonitulehdus, johon liittyy oireita kuten ihottuma, violetin-punaisia näppylöitä, kuumetta (vaskuliitti)
- vaikea ihosairaus, josta aiheutuu ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon hilseilyä, kuumetta (toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

- heikotus
- mustelmat ja toistuvat infektiot (aplastinen anemia)
- näön heikkeneminen tai kipu silmissä johtuen korkeasta paineesta (mahdollisia merkkejä ahdaskulmaglaukoomasta)
- vakava ihosairaus, joka aiheuttaa ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumista, kuumetta (monimuotoinen punavihoittuma)
- lihaskouristukset
- voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys (mahdollinen merkki munuaisten toimintahäiriöstä tai vajaatoiminnasta), heikotus (astenia)
- kuume (pyreksia).

Ota yhteys lääkäriin, jos jokin edellä mainituista haittavaikutuksista on vaikea. Saatat joutua keskeyttämään Rasitrio-hoidon.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Rasitrio tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulko- ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim./EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

Säilytä Rasitrio alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rasitrio sisältää

- Yksi Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina), 10 mg amlodipiinia (besilaattina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia. Muut aineet ovat mikrokriininen selluloosa, krospovidoni, povidoni, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), makrogoli, talkki, punainen rautaoksidi (E 172), musta rautaoksidi (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti on ruskea, soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”VIV” ja toiselle puolelle ”NVR”.

Rasitrio tabletteja on saatavana 14, 28, 56, 98 tablettia sisältävinä kalenteriläpipainopakkauksina. Lisäksi niitä on saatavana 98 tablettia (2 pakkausta, joissa 49 tablettia molemmissa) sisältävinä kalenteriläpipainomonipakkauksina.

Rasitrio tabletteja on saatavana 30 tai 90 tablettia sisältävinä läpipainopakkauksina.

Rasitrio tabletteja on saatavana 56x1 tablettia sisältävinä kerta-annospakkauksina annoksittain perforoiduissa läpipainolevyissä.

Lisäksi niitä on saatavana 98x1 tablettia (2 pakkausta, joissa 49x1 tablettia molemmissa) sisältävinä monipakkauksina annoksittain perforoiduissa läpipainolevyissä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä sinun kotimaassasi.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa